

**T.C.**  
**SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**SAKARYA ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**KULAK BURUN BOĞAZ VE BAŞ BOYUN CERRAHİSİ**  
**ANABİLİM DALI**

**Nazal Septum Perforasyonu Modelinde Trombositten Zengin  
Plazmanın(TZP), Nazal Septum Perforasyonu ve Septum Mukozasında  
Yara Yeri İyileşmesi Üzerine Etkinliğinin Araştırılması  
(Deneysel Çalışma)**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. MAHMUT EMRE GÜNDOĞAN**

**MART 2021**



**T.C.**  
**SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**SAKARYA ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**KULAK BURUN BOĞAZ VE BAŞ BOYUN CERRAHİSİ**  
**ANABİLİM DALI**

**Nazal Septum Perforasyonu Modelinde Trombositten Zengin  
Plazmanın(TZP), Nazal Septum Perforasyonu ve Septum Mukozasında  
Yara Yeri İyileşmesi Üzerine Etkinliğinin Araştırılması  
(Deneysel Çalışma)**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. MAHMUT EMRE GÜNDOĞAN**

**DANIŞMAN**  
**DOÇ. DR. DENİZ DEMİR**

**MART 2021**

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde ve Doçent Doktor DENİZ DEMİR danışmanlığında Tıpta Uzmanlık Öğrencisi Dr. Mahmut Emre Gündoğan tarafından tez başlığı “Nazal Septum Perforasyonu Modelinde Trombositten Zengin Plazmanın(TZP), Nazal Septum Perforasyonu ve Septum Mukozasında Yara Yeri İyileşmesi Üzerine Etkinliğinin Araştırılması” olarak teslim edilen bu tezin tez savunma sınavı .... / .... / ..... tarihinde yapılarak aşağıdaki jüri üyeleri tarafından “Tıpta Uzmanlık Tezi” olarak kabul edilmiştir.

İmza

Ünvanı Adı Soyadı

JÜRİ BAŞKANI

İmza

Ünvanı Adı Soyadı

ÜYE

İmza

Ünvanı Adı Soyadı

ÜYE

İmza

Ünvanı Adı Soyadı

ÜYE

İmza

Ünvanı Adı Soyadı

ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylıyorum.

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı

Prof. Dr. Oğuz KARABAY

## BEYAN

Bu tez çalışması T.C. Sakarya Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan 06/03/2019 tarihinde onay olarak(SÜHADYEK Karar No: 09) hazırlanmış ve Sakarya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından 2019-7-25-78 numaralı proje ile desteklenmiştir. 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. MAHMUT EMRE GÜNDOĞAN

İmza

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, fikir ve tecrübeleriyle yol gösterici olan başta Anabilim Dalı başkanı Sayın Prof. Dr. Mehmet Güven' e, desteğini ve yardımlarını asistanlık hayatım boyunca benden esirgemeyen, klinik ve cerrahi yaklaşımları ile hekimlik hayatımda ayrı bir yeri olan, fikir ve tecrübelerine hep saygı duyduğum, tezimin son halini almasında yardımcı olan değerli hocam Sayın Doç. Dr. Deniz Demir'e, bana kattıkları vizyon ve göstermiş oldukları sabırla her zaman minnet duyacağım Sayın Prof. Dr. Mahmut Sinan Yılmaz'a ve Sayın Doç. Dr. Ahmet Kara'ya, en içten teşekkürlerimi borç bilirim. Asistanlığım süresince bana her zaman kardeşleri gibi yakın davranan ve birikimlerini aktaran klinik uzmanlarımız, Sayın Op. Dr. Ümit Öztaş' a, Sayın Op. Dr. Müge Özçelik Korkmaz' a, Sayın Op. Dr. Muhammed Ali Özçelik' e, Sayın Op. Dr. Oğuz Kadir Eğilmez'e, Sayın Op. Dr. Fatih Turan' a, Sayın Op. Dr. Taşkın Tokat'a ve Sayın Op. Dr. Necati İlhan' a; asistanlığım süresince beraber zevkle çalıştığım yol arkadaşlarım, Op. Dr. Sena Genç Elden' e, Dr. Halil Elden'e, Dr. Bilgehan Çelik'e, Dr. Köksal Delibaş'a, Dr. Büşra Gebeş Şahiner'e, Dr. Engin Okur'a ve Dr. İbrahim Halil İsmailoğlu' na, klinik ve ameliyathanede çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm hemşire, personel ve sekreter arkadaşlarıma,

Sevgi ve emekleriyle beni bugünlere getiren, desteklerini hep arkamda hissettiğim ailem, Abdurrahman ve Suzan Gündoğan'a,

Bu uzun ve zorlu süreçte her şeye rağmen benimle birlikte göğüs geren, en büyük destekçim sevgili eşim Fatma Gündoğan'a, Varlıklarına şükrettiğim, neşe kaynağım evlatlarım Aybars ve Serra Gündoğan'a

Son olarak tez çalışmamda hayatlarını ortaya koyarak destek veren 14 tavşana sonsuz teşekkürlerini sunarım. Saygılarımla

Dr. Mahmut Emre GÜNDOĞAN

Mart 2021, SAKARYA

# İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	I
TEŞEKKÜR.....	II
İÇİNDEKİLER.....	III
ÖZET.....	VII
İNGİLİZCE ÖZET.....	VIII
KISALTMALAR.....	IX
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	X
TABLolar DİZİNİ.....	XI
RESİMLER DİZİNİ.....	XII
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. BURUN EMBRİYOLOJİSİ.....	2
2.1.1. Nazoseptal Embriyoloji .....	2
2.1.2. Lateral Nazal Duvar ve Paranasal Sinüs Embriyolojisi.....	4
2.2. BURUN ANATOMİSİ.....	5
2.2.1. Nazal Piramit.....	5
2.2.2. Nazal Septum.....	6
2.2.2.1. Kıkırdak Septum.....	7
2.2.2.2. Kemik Septum.....	7

2.2.3.	Lateral	Nazal
Duvar.....		7
2.2.4. Burun Kanlanması.....		8
2.2.4.1. Burun dış bölümünün kanlanması.....		8
2.2.4.2. Burun iç bölümünün kanlanması.....		9
2.3. BURUN HİSTOLOJİSİ.....		10
2.3.1. Vestibüler bölge.....		11
2.3.2. Respiratuar bölge.....		11
2.3.3. Olfaktör bölge.....		11
2.4. BURUN FİZYOLOJİSİ.....		12
2.4.1. Solunum Fonksiyonu.....		12
2.4.2. Isı ve Nem Regülasyonu.....		13
2.4.3. Havanın Filtre Edilerek Alt Solunum Yollarının Korunması.....		14
2.4.4. Nazorespiratuar Refleksi.....		14
2.4.5. Nazal İnnervasyon.....		14
2.4.6. Koku Fonksiyonu.....		14
2.4.7. Resonans Görevi.....		15



2.5.	TAVŞAN	BURUN	ANATOMİSİ	15
2.6.	NAZAL	SEPTUM	CERRAHİSİ	17
2.6.1.	Nazal	septum	cerrahisi	17
komplikasyonları.....				17
2.7.	YARA İYİLEŞMESİ			19
2.7.1.	Hemostaz ve inflamasyon.....			19
2.7.2	Epitelizasyon.....			20
2.7.3	Proliferasyon fazı(Granülasyon Dokusu).....			21
2.7.4	Matürasyon fazı.....			22
2.7.5.	Matriks formasyonu.....			22
2.7.6.	Skar gelişimi.....			22
2.7.7.	Yara Kontraksiyonu.....			22
2.8.	TROMBOSİTLER.....			22
2.8.1.	Trombositlerin Genel Yapısı.....			22
2.8.2.	Trombositten Zengin Plazma(PRP).....			23
2.8.3.	PRP Hazırlığı.....			25
2.8.4.	Trombositten Zengin Plazmanın Klinik Uygulamaları.....			27
2.8.5.	Trombositten Zengin Plazmanın (PRP) Avantajları/ Dezavantajları.....			28
3.	GEREÇ VE YÖNTEMLER.....			30
3.1.	HAYVANLARINHAZIRLANMASI VE DENEYSEL İŞLEM.....			30
3.2.	TAVŞANLARA ANESTEZİ UYGULANMASI.....			33

3.3.CERRAHİ İŞLEM.....	33
3.4. HİSTOLOJİK İNCELEME YÖNTEMİ.....	37
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	39
4. BULGULAR.....	40
4.1. MAKROSKOPİK BULGULAR.....	40
4.2. MİKROSKOPİK BULGULAR.....	41
4.2.1.Epitel Rejenerasyonu.....	43
4.2.2. Epitel Dejenerasyonu.....	44
4.2.3. Fibroblast Proliferasyonu.....	44
4.2.4. Kollajen Miktarı.....	45
4.2.5. Kapiller Damarların Yoğunluğu.....	46
4.2.6. Granülasyon Dokusu.....	47
4.2.7. Kıkırdak Rejenerasyonu.....	48
4.2.6. Kıkırdak Dejenerasyonu.....	49
5. TARTIŞMA.....	50
6. SONUÇ.....	59
KAYNAKLAR.....	60
ÖZGEÇMİŞ.....	68

## ÖZET

**GİRİŞ VE AMAÇ:** Bu çalışmada, deneysel olarak tavşanlarda septum perforasyon modelinde PRP' nin, nazal septal perforasyona ve septum mukozasındaki yara iyileşmesi üzerine etkilerinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Çalışmada 14 adet erkek yeni zellanda tavşanı anterior rinoskopik muayenede septum patolojisi ve enfeksiyon bulgusu görülmedikten sonra iki gruba ayrıldı. Çalışma ve kontrol grubu tavşanlarına, anestezi uygulandıktan sonra kolumelladan yaklaşık 5mm posteriordan, sirküler 5mm çapında perforasyon oluşturuldu. Çalışma grubundaki tavşanlara kulak marjinal veninden kan, PRP (Platelet rich plasma) oluşturmak için alındı. PRP ve Kontrol grubu olarak salin 15 gün boyunca gūnaşırı uygulandı. Gruplar 15 günün sonunda sakrifiye edilerek septum kıkırdığı bütün halde çıkarıldı. Alınan materyaller, perforasyon alanları makroskopik incelendikten sonra histopatolojiye gönderildi.

**BULGULAR:** Her iki grupta epitel dejenerasyonu, epitel rejenerasyonu, fibroblast proliferasyonu, kollajen miktarı, granülasyon dokusu miktarı, kapiller damar varlığı, akut ve kronik iltahap hücresi varlığı, kıkırdak rejenerasyonu, kıkırdak dejenerasyonu ve eozinofil miktarı, dev hücre varlığı ve perforasyonun makroskopik kapanma oranı parametreleri ölçülüp analiz edildi. Perforasyonun makroskopik kapanma alanları karşılaştırıldığında, PRP grubundaki perforasyonun kapanma oranının Salin grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır( $p=0,048$ ;  $p<0,05$ ). Defektin kapanma bölgesinde, Epitelrejenerasyonu ( $p=0,021$ ;  $p<0,05$ ), Fibroblast proliferasyonu( $p=0,046$ ;  $p<0,05$ ), kollajen yoğunluğu ( $p=0,021$ ;  $p<0,05$ ), Granülasyon dokusu( $p=0,021$ ;  $p<0,05$ ) gibi parametreler PRP grubunda Salin grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Diğer parametrelerin değerlendirmesinde istatistiksel anlamlı fark bulunmadı( $p>0,05$ ).

**SONUÇ:** PRP' nin yara iyileşme mekanizmaları üzerinden nazal septuma yönelik cerrahi esnasında yada cerrahi sonrasında oluşabilecek septum perforasyonlarının önüne geçilmesi ve tamirinde, kolaylıkla uygulanabilir otolog kan ürünü olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** Nazal mukoza; PRP; septum perforasyonu; trombosit; yara iyileşmesi.

## SUMMARY

**INTRODUCTION AND OBJECTIVE:** In this study, it was aimed to demonstrate the effects of PRP on nasal septal perforation and wound healing in the septum mucosa in septum perforation model experimentally in rabbits.

**MATERIALS AND METHODS:** In the study, 14 male New Zealand rabbits were divided into two groups after anterior rhinoscopic examination showed no signs of septum pathology and infection. After anesthesia was applied to study and control group rabbits, a circular 5mm diameter perforation was created from the columella from the posterior approximately 5mm. Blood was taken from the ear marginal vein to the rabbits in the study group to generate PRP (Platelet rich plasma). Saline was administered every other day for 15 days as the PRP and control group. The groups were sacrificed at the end of 15 days and the septum cartilage was removed as a whole. The materials taken were sent to histopathology after the perforation areas were examined macroscopically.

**RESULTS:** The parameters of epithelial degeneration, epithelial regeneration, fibroblast proliferation, collagen amount, granulation tissue amount, capillary vessel presence, presence of acute and chronic inflammatory cells, cartilage regeneration, cartilage degeneration and eosinophil amount, presence of giant cells and macroscopic closure rate of perforation in both groups. It was measured and analyzed. When the macroscopic occlusion areas of the perforation were compared, the rate of perforation closure in the PRP group was found to be significantly higher than in the Saline group ( $p = 0.048$ ;  $p < 0.05$ ). Epithelial regeneration ( $p = 0.021$ ;  $p < 0.05$ ), Fibroblast proliferation ( $p = 0.046$ ;  $p < 0.05$ ), collagen density ( $p = 0.021$ ;  $p < 0.05$ ), Granulation tissue ( $p = 0.021$ ;  $p < 0.05$ ) were found to be significantly higher in the PRP group compared to the Saline group. There was no statistically significant difference in the evaluation of other parameters ( $p > 0.05$ ).

**CONCLUSION:** We think that PRP can be used as an easily applicable autologous blood product in the prevention and repair of septum perforations that may occur during or after surgery for the nasal septum through wound healing mechanisms.

**KEY WORDS:** Nasal mucosa; PRP; septum perforation; platelets; wound

**healing.**

## **KISALTMALAR**

TGF- $\beta$ :	Transforming growth factor $\beta$
PDGF:	Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
VEGF:	Vasküler endotelial büyüme faktörü
IGF-I:	İnsülin benzeri büyüme faktörü
ADP:	Adenozin difosfat
EGF:	Epidermal büyüme faktörü
IL-1:	İnterlökin-1
PF-4:	Trombosit Faktör 4
PRP:	Platelet Rich Plasma
VWF:	Von Willebrand Faktör
PDEGF:	Trombosit kökenli anjiogenetik faktör
SÜDETAM:	Sakarya Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi
HADYEK:	Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu
IM:	İntramuskuler
HDPP:	Yüksek yoğunluklu gözenekli polietilen
HE:	Hematoksilen Eozin
NOSE:	Nasal Obstruction Symptom Evaluation
NSP:	Nazal septal perforasyon
FESS:	Fonksiyonel Endoskopik Sinüs Cerrahisi
SMR:	Submukozal rezeksiyon
ECA:	Arteria Karotis Eksterna

ICA: Arteria Karotis İnterna

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Burun ve yüzün embriyolojik gelişimi, 4-5. haftalar.

Şekil 2: Burun ve yüzün embriyolojik gelişimi, 6-10. haftalar.

Şekil 3: Burun dış kısmının anatomisi

Şekil 4: Nazal septumu oluşturan yapılar

Şekil 5: Konkalar ayrıldıktan sonra lateral nazal duvarda bulunan önemli yapılar

Şekil 6: Burun dış bölümünün kanlanması

Şekil 7: Burun iç kısmının kanlanması

Şekil 8: Olfaktör bölgenin dağılımı

Şekil 9: Yara iyileşme sürecindeki inflamatuvar safhası

Şekil 10: Yara iyileşme sürecindeki proliferasyon safhası

Şekil 11: Trombositlerin yapısı

Şekil 12: Santrifüj işleminden sonra kan elemanlarının 3 ayrı katmana ayrılması

Şekil 13: Epitel rejenerasyonunun PRP ve Salin grubuna göre dağılımları

Şekil 14: Fibroblast proliferasyonunun PRP ve Salin grubuna göre dağılımları

Şekil 15: Kollajen yoğunluğunun PRP ve Salin grubuna göre dağılımları

Şekil 16: Kapiller damar yoğunluğunun PRP ve Salin grubuna göre dağılımları

Şekil 17: Granülasyon dokusunun PRP ve Salin grubuna göre dağılımları

Şekil 18: Kıkırdak rejenerasyonunun PRP ve Salin grubuna göre dağılımları

## TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1: Deney gruplarının ayrılması

Tablo 2: Tavşanlara anestezi anında kullanılan ajanlar

Tablo 3: Deney için kullanılması planlanmış ajanlar

Tablo 4: Deney sonu perforasyon alanları

Tablo 5: Deney sonu ortalama perforasyon alanları, küçülme miktarı mm<sup>2</sup>

Tablo 6: Grupların histolojik sonuçlarının tanımlayıcı özelliklerine göre değerlendirilmesi

## RESİMLER DİZİNİ

Resim 1: Tavşanın yüz kemiklerinin lateralden görünüşü

Resim 2: Tavşan diseksiyonu, nazal septumunu oluşturan yapılar

Resim 3: Yeni Zellanda tavşanı işlem öncesi görüntüsü

Resim 4: Anterior rinoskopik bakı, nazal septum muayenesi

Resim 5: Tavşanın marjinal veninden PRP tüpüne kan alınması

Resim 6: PRP'nin elde edilmesinin aşamaları

Resim 7: Septal perforasyon oluşturulması için gerekli enstrümanlar, cerrahi saha sterilizasyonu, perforasyon oluşturulması, septal perforasyon

Resim 8: PRP ve serum fizyolojik emdirilmiş spongostanların perforasyon bölgesine uygulanması

Resim 9: Kıkırdak septumun cerrahi olarak total çıkarılması

Resim 10: Nazal septumun ortaya konulması

Resim 11: Perforasyon alanının dijital ortamda ölçümü

Resim 12: Histopatolojik incelemeye giden perforasyon alanlarını içeren 1\*1 cm'lik biopsi materyalleri

Resim 13: Sırasıyla numaralandırılan spesmen kapları

Resim 14: Doku takip cihazı

Resim 15: Dijital kamera ataçmanı bulunan ışık mikroskobu ve görüntüleme sistemi

Resim 16: Perforasyonun kapanmış hali

Resim 17: Kontrol grubu kapanmamış septal perforasyon

Resim 18: : Epitel rejenerasyonu



Resim 19: Fibroblast proliferasyonu

Resim 20: Kollajen miktarı

Resim 21: Kapiller damarların yoğunluğu

Resim 22: Granülasyon Dokusu

Resim 23: Kıkırdak rejenerasyonu

Resim 24: Tamamen kapanmış septal perforasyonun histolojik kesiti

Resim 25: Tamamen kapanmış septal perforasyon, anterior rinoskopik bakı kırmızı ok kapanmış perforasyonun ön sınırı



## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Nazal septum; kıkırdak, kemik ve mukozadan oluşan bir yapıdır. Bu yapının nekrozu ile gelişen defekt septal perforasyondur. Septum perforasyonu etyolojisinde birçok faktör etkili olabilirken; en sık nedenleri submukoz rezeksiyon, fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahileri, septoplasti gibi cerrahilerdir. Septumda perforasyon olduğunda, perforasyonun kenarlarında yara iyileşme süreci normal olarak işlemezse mukozal atrofi ve fibrozis sonrasında kalıcı perforasyon için zemin oluşur. Bu yüzden yara yerinin iyileşmesi süreci, septum perforasyonunda önemli rolü mevcuttur( Parry et al. 2008, Şimşek 2014).

PRP, Kanda bulunan bazal seviyeden çok daha yüksek düzeyde trombosit bulunduran otolog plazma içeriğidir ( Pietrzak 2005, Eppley et al. 2006, Marx 2004). Çeşitli araştırmacılar, PRP uygulanan yaranın iyileşme sürecinde yara bölgesinde epitelial farklılaşma, dermal bölgede maktriğin organizasyonu daha düzenli olmakta,vasküler büyüme, fibroblast proliferasyonu, kollajen sentezi artarak epitelizasyonun daha hızlı gerçekleştiğini göstermiştir.(Carter. et al. 2003, Henderson et al. 2003).

Literatür incelendiğinde çok farklı yaklaşımlar yapılan septal perforasyonlarda, PRP' nin nazal septum perforasyonları ve septum mukozasında, yara iyileşme sürecine etkisinin incelendiği çalışma yoktur.

Bu çalışmada tavşanlara, tam kat kıkırdağı ve mukozayı içeren septal perforasyon modeli oluşturarak, perforasyon alanına PRP emdirilmiş eriyebilir tamponların(Gelfoam®) her iki burun boşluğundan uygulanmasıyla, PRP' nin, cerrahi sırasında ya da sonrasında nazal septumda gelişen perforasyonda ve septumun mukoza hasarında, iyileşme sürecinin ve tedavi edici etkisinin histopatolojik ve makroskopik olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1 BURUN EMBRİYOLOJİSİ**

Burun boşluğu ve paranazal sinüslerdeki embriyonel gelişme süreci birbirlerini takip eden iki bölüm olarak incelenebilir. Birinci aşamada embriyodaki kranial kısım iki ayrı nazal kavite oluşturacak bir yapıyı geliştirir. Bu aşama yüzdeki embriyolojik gelişim süreci ile beraber büyük ölçüde 4.haftada başlayıp gestasyonun 8. haftasında tamamlanır. İkinci aşama ise nazal duvarınlateralinde oluşan karmaşık katlantılar ve invajinasyonlar sonrasında konkalar ile paranazal sinüsler gelişmektedir. Bu süreç ise 7. haftanın sonlarında başlar. Lateral nazal duvarların ve konkalardaki gelişim süreci 36. hafta sonunda tamamlanırken, paranazal sinüsler doğum sonrası da gelişmeye devam ederler(Byron 2011).

#### **2.1.1. Nazoseptal Embriyoloji**

Burun, öncü nöral krest hücrelerinin kaudal migrasyon sonrasında gelişir. Nöroektodermden kaynaklı nöral tüp, santral sinir sistemini oluşturan ilkel taslaktır. 4. haftanın başında anterior nöroporun kapanmasıyla genişleyen ön beyin üstündeki ektodermi ileriye doğru ilerletip frontonazal prominensi oluşturmaktadır(Neskey et al. 2009).

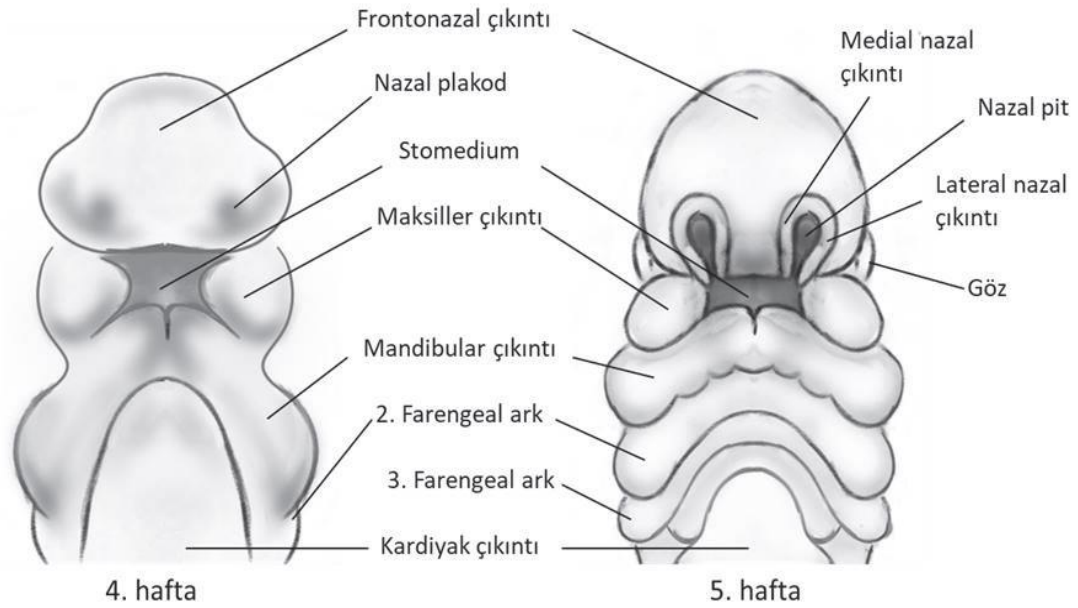
Gestasyonun 4. haftası stomodeum, beş ayrı primordial yapıyla çevrelenmiştir. Bu yapılar üst tarafta frontonazal prominens, her iki yan tarafta maksiller prominensler, alt tarafta ise mandibular prominenslerdir.Embriyolojik 4. haftanın son döneminde frontonazal prominens üzerinde bulunan ektodermin kalınlaşmasıyla stomodeumun her iki üst lateralinde ‘nazal plakodlar’ oluşur (Resim 1). Burun, nazal kavite oval yapıda bulunan bu plakodlardan gelişir(Neskey et al. 2009)

Embriyonun gelişim döneminde kafanın lateral kısmında nazal çıkıntılar bulunurken, büyüme süreciyle orta hatta gelip birleşirler (Resim 2). Medial nazal çıkıntılar

birleşerek filtrumu ve kolumellayı oluşturur. Lateral nazal çıkıntı belli aşamalardan geçip alana, burnun yan duvarı ile nostrillerdeki lateral duvarı oluştururlar.

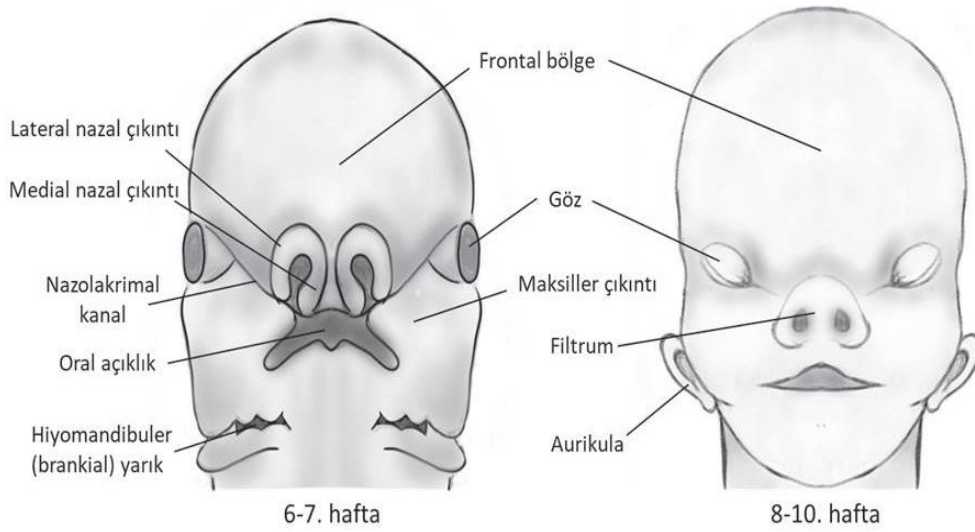
Septum ise frontonazal çıkıntının inferiora doğru orta hatta uzanmasıyla oluşmaktadır. 5. haftanın başında ise olfaktör epitelin gelişmesi başlar, üst lateral duvarın ve septumun üzerindeki konumuna 7. haftada yerleşir (Bolger 2003).

Yüzün gelişim sırasında nazal çıkıntılar ve maksiller çıkıntılar orta hatta birleşmesiyle, ön tarafta üst dudak ile nostril bölgesi gelişir. Arkada ise nazal kaviteden ağız boşluğunun ayrılmasını sağlayan oronazal membran oluşur. Oluşan bu membran sonrasında rüptüre olup primitif koanayı oluşturmaktadır. Böylelikle 7. haftada burun boşlukları ön bölümde nostril vasıtasıyla dışarıya, arka bölümde de primitif koana vasıtasıyla farinkse açılmaktadır. Gelişim sürecinde oronazal membranın yırtılmaması koanal atreziye neden olur. (Haberal 2016).



(Türk Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Derneği Türk Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kaynak Kitap-1 2018.)

Şekil: 1. Burun ve yüzün embriyolojik gelişimi, 4-5. haftalar.



*Türk Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Derneği Türk Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kaynak Kitap-1 2018.)*

Resim 2. Burun ve yüzün embriyolojik gelişimi, 6-10. haftalar.

### 2.1.2. Lateral Nazal Duvar Ve Paranasal Sinüs Embriyolojisi

Paranasal sinüsler, embriyolojik dönemin 8. Haftasında lateral nazal duvarın üzerinde etmotürbinalis adlandırılan çıkıntıların oluşumu ile başlar (Bolger 2003). İlk olarak 6-7 çıkıntı oluşurken gerileme ve birleşim neticesinde 3 veya 4 çıkıntı kalır. İlk etmotürbinal yapının asendan bölümünden ager nazi'yi, desenden bölümünden sine sinat proçes oluşur. Daha sonra sırasıyla 2. etmotürbinal yapı orta konkayı, 3. Etmotürbinal yapı süperior konkayı, 4. ve 5. etmotürbinaller ise birleşerek süpreme konkayı oluşturur. Ancak süpreme konka fetüslerin sadece %65'inde mevcuttur (Haberal 2016). Alt konka ise etmoid kaynaklı kabul edilmeyen maksillatürbinal çıkıntıdan oluşur.

Maksiller sinüs gestasyonun 3. ayında lateral nazal duvarda etmoid bölümünde belirlemeye başlar. Bu hücrenin gelişimi fetal hayat süresince yavaş yavaş ilerleyerek büyür. Doğum esnasında hacmen ancak bezelye kadardır. Asıl gelişimi doğum sonrası olan paranasal sinüsler arasında sadece etmoid ve maksiller sinüsler yeni doğanda sinüzitine neden olabilecek yeterli büyüklükte dirler (Arıkan 2013). Yaşamın ilk 3 yılında ve 7-12 yaşları arasında iki hızlı gelişim periyodu gösterirler. On iki yaşından sonra çok az değişikliğe uğrarlar.

Ön ve orta etmoid sinüsler ise fetal dönemin 3. Ayında lateral nazal duvarda çıkıntı olarak belirginleşir. Arka etmoid hücrelerde üst meatus bölgesinde 4-5. ayda ortaya çıkar. Doğum sonrası da gelişime devam edip etmoid sinüsler erişkin boyutlarına 8-12 yaşlarında ulaşırlar.

Frontal sinüsler ön etmoid hücrelerin yukarı hareket etmesi ile oluşur. Etmoid infundibulumla frontal reses arasında direkt ilişki bulunmaktadır. Doğum esnasında belirgin değildir. Dört yaşında büyümeye başlarlar ve gelişim süreci 20 yaşına varıncaya kadar sürmektedir.

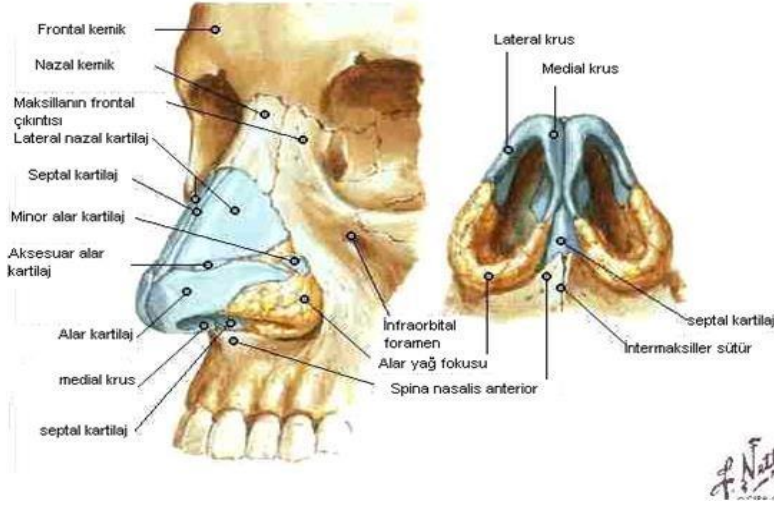
Sfenoid sinüsler fetal dönemin 4. ayında posterior nazal kapsülünden cepleşerek ortaya çıkarlar. Doğum esnasında boyutları küçüktür. Üç yaşından sonra büyüyüp 7-12 yaşlarında yetişkin boyutlarına ulaşırlar.

## **2.2. BURUN ANATOMİSİ**

### **2.2.1 Nazal Piramit**

Burun sefalik kısmı osseoz yapıdan kaudal kısmı ise kartilaj yapıdan nazal piramidi meydana getirir.

Kemik kısmını orta hatta her iki nazal kemik ve maksiller kemiğin frontal çıkıntısı birleşerek oluşturur. Nazofrontal suture nazal kemikle frontal kemik bileşkesi oluşturur. Nazal piramidin kaudal kısmını ise alar, üst lateral ve sesamoid kartilajlar oluşturur. Nazal kemiğin kaudalinde bulunan üst lateral kırık nazal kemiğin altına girerek hem nazal kemiğe hem de alar kırıklara fibröz bantlar aracılığıyla bağlanırlar. Medialinde ise nazal septumun 'Y' şeklindeki üst alar kartilajlar ise medial ve lateral kruslardan oluşur (Şekil 3). Medial krusların orta hatta birleşmesiyle nazal tipin şekillenmesi sağlanır. Üst lateral kırıklar ve alar kırıklar arasında sesamoid kırıklar ve gözenekli bağ dokuları bulunur.

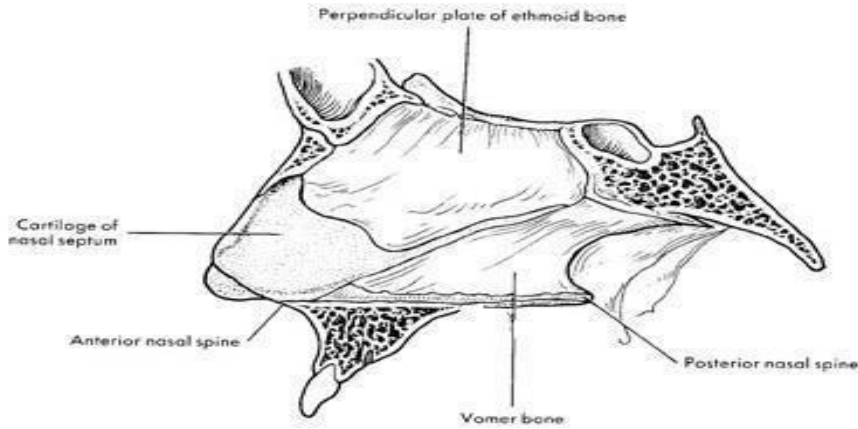


(Netter FH. İnsan Anatomisi Atlası 5. Baskı. Cumhuriyet M, editor 2010)

Şekil 3: Burun dış kısmının anatomisi

### 2.2.2. Nazal septum

Burun boşluğunu iki ayrı kısma ayıran septum önden arkaya membranöz, kıkırdak ve kemik bölümlerden oluşur (Şekil 4). Membranöz septum en kaudalde bulunup septum kartilajı ve alar kartilajın medial krusları arasındadır.



(Anatomy of Orofacial Structures, Brand, R.W., Isselhard, D.E ' den alınmıştır.)

Şekil 4: Nazal septumu oluşturan yapılar

### **2.2.2.1. Kıkırdak septum**

Septal kıkırdağın arkada etmoid ve vomer perpendikuler lamina ön bölümde membranöz septuma uzanır. Yukarıda üst lateral kıkırdağa altta maksillar krete kollojen fibriller aracılığıyla tutunur. Posteriora ise nazal kemiğin altına ilerleyip her iki nazal kemiğe sıkıca bağlanır. Septal kıkıradaklar inferior ve superiora kalın iken santralde ve anteriora incedir (Önerci 2001).

### **2.2.2.2. Kemik septum**

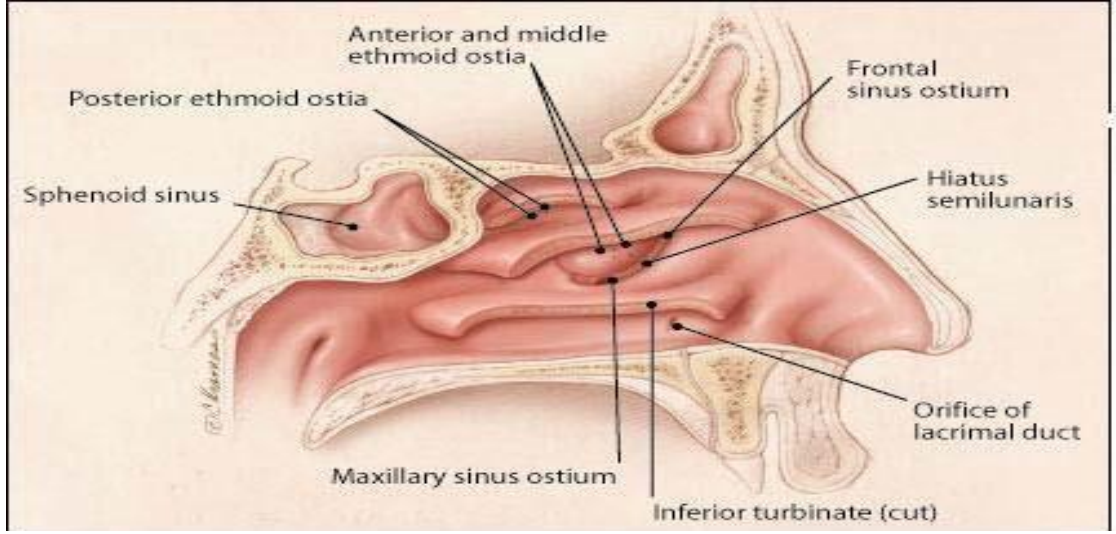
Kemik septumda ön üst bölümde etmoid kemik perpendikuler laminası arka alt bölümde ise vomer bulunur. Ön bölümde perpendikuler lamina nazal kemiklere tutunur, arkada ise krista galli ve lamina kribrosanın altında yer alır (Haddad 1985) . Nazal septum orta yüz bölgesinin gelişiminde önemlidir, çocuklarda septum cerrahisinde bu bölgeye özellikle kemik-kartilaj bileşkesine dikkat edilmesi gerekmektedir.

### **2.2.3. Lateral nazal duvar**

Maksillanın medial duvarı, etmoid kaynaklı üst ve orta konka, alt konka lateral nazal duvarı oluşturur. İnsanların %50' sinde superior konka üstünde suprame konka bulunur(Koç2013). Nazal kavitede konkalar meatusları oluşturarak burun yüzeyinin kullanım alanını artırır. Ayrı kemik olarak değerlendirilen alt konka maksiller kemiğe tutunur, üst ve orta konka ise etmoid kemiğin uzantısıdır(Şekil 5).

Meatuslar ayrıca sinüsler için drenaj bölgesi oluştururlar. Konkalar parankiminde arterioller, venüllerle beraber yaygın kapiller damar yatağı içermektedir. Kavernöz pleksus otonom sinir sistemiyle konkalarda dekonjesyon ve konjesyon durumunu regüle eder. (Koç 2013, Huizing 2011 ).





(Janfaza P. , Nadol J.B, Galla R. , Fabian R.L, Montgomery WW. *Surgical anatomy of the head and neck surgery*, 2001'den alınmıştır.)

Şekil 5: Konkalar ayrıldıktan sonra lateral nazal duvarda bulunan önemli yapılar

#### 2.2.4. Burun Kanlanması

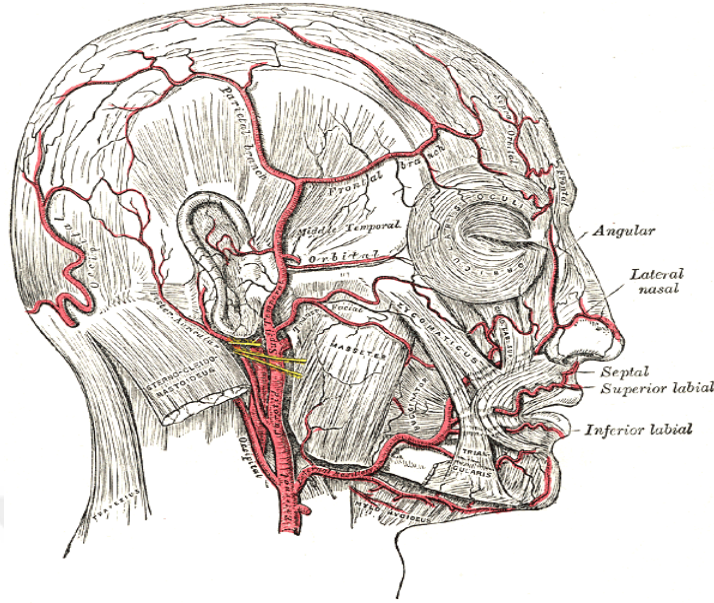
Burunun kanlanması eksternal ve internal olarak değerlendirilmektedir.

##### 2.2.4.1. Burun Dış Kısmının kanlanması

Burun dış kısmı hem a. karotis eksternadan (ECA) hem de internal karotis arterden (ICA) kanlanır. A.fasialis ECA' nın, a.oftalmika ICA' nın dalı olup bunların dalları burnun dış kısmının beslenmesinden sorumludur.

A. oftalmikanın dalı olan anterior ve posterior etmoid arterin dalları burnun ön kısmının dış 1/3' ünü kanlandırır. Fasiyal arter, anguler arter olarak devam eden superior labial arter dalını verir. Dorsum ile burnun laterali a. angularis dallarıyla kanlanır. Ayrıca a. labialis superior kolumella ve lobüle uzanıp kanlanmasını sağlayan a. columellaris dalını verir. Dorsum ve burnun laterali oftalmik ve maksiler arterin uç dalı olan infraorbital arter ve dorsal nazal arter besler (Şekil 6).

Burunun venleride arterleri gibi isimlendirilir. Burnun dış kısmının venöz drenajı fasiyal ven ve pterigoid pleksus aracılığıyla oftalmik ven ardından kavernoöz sinüse ulaşır (Beeson 1987, Özcan2004).



(Gray, H. *Anatomy of the human body*. 20. ed. Lea & Febiger, 1918)

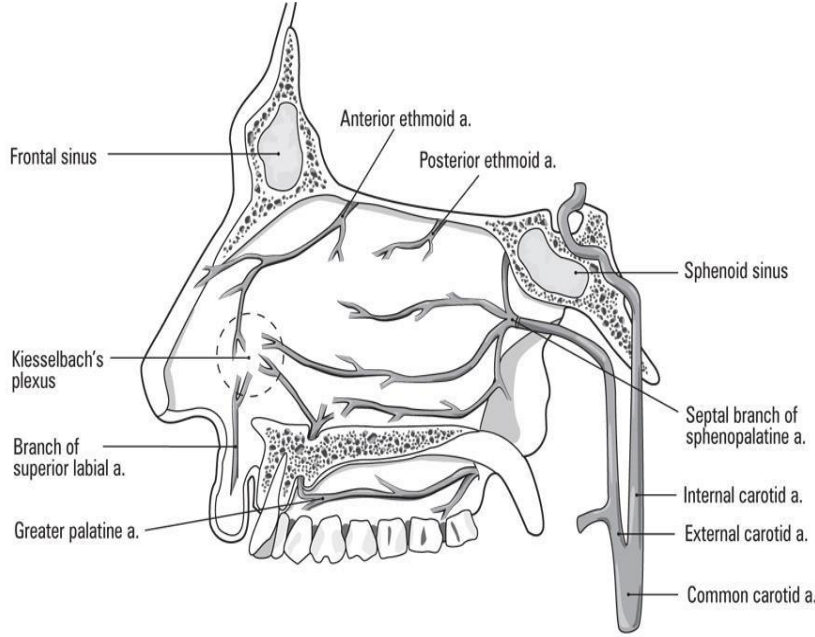
Şekil 6: Burun dış bölümünün kanlanması

### 2.2.5. Burnun bölümünün kanlanması

Burun iç bölümü hem internal hem de eksternal karotis sisteminden kanlanır (Şekil 7). ICA sistemin dalı olan oftalmik arter orbitadan önce anterior ve posterior etmoid arter dallarını oluşturur. Bu dallar septumda ön ve üst bölgeyle beraber olfaktör bölgenin de bir kısmını kanlandırır. ECA'nın internal maksiler arter dalı, fossa pterygopalatina da sfenopalatin arter dalını oluşturur. A. sfenopalatina septal posterior ve lateral posterior dallara ayrılır. Septal posterior dalı septumu kanlandırırken, lateral posterior dalı ise hem orta konkahem de alt konkayı besler. ECA'nın dalı olan internal maksiller arter, a. palatina descendens dalını verir. Descendan palatin arter yumuşak damağı ve burun tabanını kanlandırır. Superior labial arter ise fasiyal arterin dalı olup vestibüle ve septumun ön bölümüne dallar verir.

Septumda burun kanamalarının en sık olduğu bölge Little Alanı (Kisselbach pleksusu) olup arteriyel kanamalar bu bölgede daha sıktır. Bu bölgede a. sfenopalatinanın septal dalı, a. etmoidalis anteriorun dalları, descendan

palatin arterden ayrılan terminal dallar, a.labialis superiorun septal dalı ve majör palatin arterden oluşur (Han et al. 2008).



(Ömür, M. ve B. Dadaş. Klinik Baş ve Boyun Anatomisi. 2. cilt. Ulusal Tıp Kitapevi, İstanbul, 1996.)

Şekil 7: Burun iç kısmının kanlanması

Orta konkanın arka uç kısmında A.sfenopalatinanın foramen sfenopalatiumdan çıktığı bölgedeposterior nazal arter ve asendan faringeal arter anastomoz yaparak “Woodruff pleksusu” adı verilen bölgeyi oluşturur.Burundaki konkaların beslenmesi sfenopalatin arter ile olur. Lateral nazal duvarın beslenmesi ise a.ethmoidalis anterior et posteriorun dalları ile olur.

### 2.3. BURUN HİSTOLOJİSİ

Burnun ön ve arka kısmı farklı yapılardan oluşmaktadır. Ön bölge fibroelastik dokudan ve kartilajdan oluşurken, arka bölge kartilaj ve kemikten oluşur. Burunda 3 ayrı bölüm bulunur.

### **2.3.1. Vestibüler Bölge**

Vestibüler bölge kıl folikülü, yağ ve ter bezleri bulundurur. Girişte bulunan vestibül keratinize epitel ile döşelidir. Burun girişinde solunan havadaki parçacıkları vestibüldeki kıllar filtre eder.

Burun deliğinin dermiş tabakası burun kanatlarının desteğini, subdermal bölgedeki fibrillerin kartilaja tutunması yardımıyla olur.

### **2.3.2. Respiratuar Bölge**

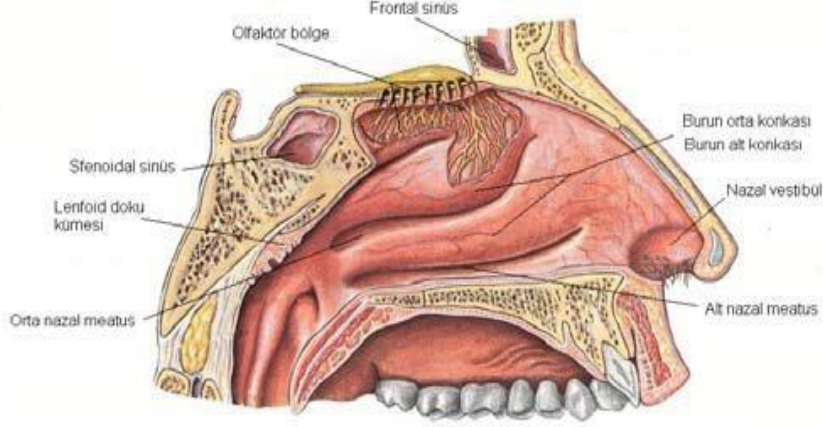
Respiratuar bölgeyi çok katlı silya içeren ve silya içermeyen kolumnar hücreler goblet hücreleri, farklı hücre tiplerine dönüşebilen bazal hücreler kaplar. Respiratuar epitelde kinosilya içeren prizmatik yapıda silyalı hücrelerin boyları farklıdır. Hücre içindeki nükleus aynı seviyede olmadığından yalancı çok katlı epitel olarak değerlendirilir.

Bazal membrandan goblet hücreleri lümene uzanım gösterir. İçeriğindeki müsin ve mukus salgısıyla epiteli koruyan goblet hücreleri mikrovillusların sinir lifleriyle afferent bağlantı oluşturur.

Bazal lamina, epitel ve lamina propriayı ayırır. Lamina propria nazal septumun kemik ve kartilaj kısmında bulunan perikondirumu ve periostiumu ile kaynaşarak schneiderian membranını oluşturur. Lamina propria lenfosit, makrofaj, fibroblast, granüler hücreler ve plazma hücrelerini içermektedir. Burun mukozasından özellikle inferior konkanın lamina propriasında yoğun vasküler pleksus mevcuttur. Bu nedenle inferior konka erektilveya kavernoöz doku özelliğindedir. Burun boşluğunda bulunan kavernoöz sinüsler havanın nemlendirilmesini otonom sinir sistemi ile sağlarlar.

### 2.3.3. Olfaktör Bölge

Nazal kavitenin üst bölümündeki süperior konkalar ve nazal



septuma uzanan her canlıda farkı yer kaplayan bölgedir. Bu bölgenin epitelinin alt kısmında bazal membran bulunmaz olfaktör mukozada bazal hücreler destek hücreleri fırçamsı hücreler olfaktör hücreler bulunur (Şekil 8).

(Netter FH. İnsan Anatomisi Atlası 5. Baskı. Cumhuriyet M, editor 2010)

Şekil 8: Olfaktör bölgenin dağılımı

## 2.4. BURUN FİZYOLOJİSİ

Burunda solunum ve koku alma fonksiyonlarıyla beraber solunan havada hem fiziksel hem de immünolojik mekanizmalar vasıtasıyla solunan havayı filtre eden bir organdır. Ayrıca konuşma esnasında sessiz harflerin çıkarılması için burun boşluğunun açık olması gerekmektedir.

### 2.4.1. Solunum Fonksiyonu

Başlıca solunumdaki işlevleri şunlardır:

- Ventilasyonun giriş bölümü
- Havadaki partikülleri nemlendirmek

- Havayolundaki partiküllerin ısısının düzenlenmesi
- Mikroorganizmaların ve yabancı maddelerin temizlenmesi
- Nazal rezistans
- Alveollerin ventilasyonda yeterli havanın solunmasında negatif feed back oluşumunu sağlar ( Lee 1997).

Solunum sürecinde burun fizyolojik olarak dakikada 6 litre kadar hava alışverişi olur. Burun ventilasyonu 50-70 litre/dk kadar artırabilmektedir. Daha çok miktarda hava gerektiğinde ağız solunumu yapılması gerekmektedir.

Solunum esnasında internal valvden laminer akım geçerken burun boşluğundaki hava konkalarla beraber türbülant akıma geçer. Türbülant akım ile laminer akım arasındaki oran havanın temizlenmesi nemlendirilmesi ve ısınması için önemlidir. Burun bütün havayolu direncinin yarısını oluşturur. Direnç oluşumunda nazal kavite nazal valv ve nazal vestibül rol oynamakta olup havayolu direncine nazal valv en çok katkısı olan bölgedir (Lee 1997).

Burun boşluğuna gelen hava akımı alt konka başına çarparak orta konka baş kısmına yükselerek solunan havanın büyük bir kısmı orta meatustan geçer güçlü inspiriyum sayesinde ise üst bölgelere geçerek yoğunlaşmaktadır ( Meyerhoff and Schaffer 1991).

Burun mukozasındaki konjesyon ve dekonjesyon süreci 30 dakika ile 3 saat arası oluşmaktadır. Nazal siklüs yetişkinlerin %80' inde görülmektedir. Bu süreç konkaların büyüüp bükülmesiyle oluşur. Santral sinir sistemi vasıtasıyla kontrol edilen nazal siklusu hormonlar gebelik allerji enfeksiyon korku egzersiz gibi faktörler arttırabilmektedir. Sempatik sistem yanıtı nazal mukozanın vazokonstriksiyon ve dekonjesyonuna, parasempatik yanıt burun salgısının artmasına ve vazaodilatasyona sebep olur (Arıkan 2004).

#### **2.4.2. Isı ve Nem Regülasyonu**

Solunan havadaki ortamın sıcaklığı -50 ile +50 aralığında olsa bile havayı burun 31-37 dereceye kadar regüle edilebilir. Solunum esnasında sıcaklığın ayarlanması vestibülden konkaya gidildikçe logaritmik artışı olduğu görülmüştür( Arıkan 2014).

Aynı zamanda burun vücudun ısısının ayarlanmasında etkili olup vücut ısısının artış durumunda burunda laminer ve tübülan akım artışı görüşü desteklenmektedir (Sun et al. 2002). Akciğerde sürfaktanın korunmasında su buharı aracılığıyla solunan havanın nemlendirilmesi önemlidir. Havanın nemlendirilmesinde müköz membranlar goblet hücre sekresyonları ile sağlanmaktadır.

#### **2.4.3. Havanın Filtre Edilerek Alt Solunum Yollarının Korunması**

Solunum sisteminde mukosilyer aktivite önemli rol oynar. Filtrasyon aşamasında partiküller vestibülde kıllar nazal valv aracılığıyla nazal kaviteye girmeleri önlenir. Nazal kaviteye giren daha küçük partiküller mukus tabakasıyla karşılaşır böylelikle partiküller burunda kalırlar. Alt solunum yoluna geçen partiküller 0,5 mikrometreden küçük iken daha büyük partiküller burun ön bölümünde ve nazal mukus vasıtasıyla burun boşluğuna tutunur ( Schwab and Zenkel 1998).

Nazal mukus iki tabaka içermektedir. Dış kısmında kalın ve visköz yapıda jel tabakası iç kısmında seröz vasıfta jel tabakası içerir (Önerci 1999). Silyaların içinde günlük 1800 cm<sup>3</sup> kadar salgılanan mukusun içeriğinde su ve glikoprotein bulunmaktadır. Ayrıca eozinofil, mast hücreleri, nötrofillerle beraber goblet hücrelerince salınan immünolojik ajanları içermektedir.

#### **2.4.4. Nazorespiratuar Refleks**

Nazal valv açıklığını oksijen gereksinimine göre değiştiren mekanizma nazorespiratuar reflekstir. Ostium internimu burun kanatlarının hareketleri ile açıklığı düzenlenir (Meyerhoff and Schaffer 1991).

#### **2.4.5. Nazal innervasyon**

Burnu besleyen damarlardaki tonusu sempatik sistem nöroepinefrin, nöropeptit Y, pankreatik polipeptit vasıtasıyla sağlanıp vazokonstriksiyon oluşturur. Parasempatik sistem ise kan akımını asetilkolin, peptit histamin izolosin, vazoaktif intestinopolipeptiel vasıtasıyla vazodilatasyon yaparak düzenler. Ayrıca substance P, lökotrien D4, H1 ve H2 reseptör antagonistleri de vazodilatasyon oluşturur.( Yorulmaz 2002)

#### **2.4.6. Koku Fonksiyonu**

Koku duyusunda tek organ olarak görevli burunun koku bölgesi, burun boşluğunda kısıtlı bir yerde bulunur. Superior konkanın üst bölümünde yaklaşık 2-4 cm sarımtırak renkte olfaktör nöroepitelin bulunduğu bir alandır. Sarımtırak rengi veren lipofuksin içeren bowman bezleri ve destek hücrelerindeki granüller sağlar. Olfaktör nöroepitelde; bazal hücreler, mikrovilluslu hücreler destek hücreleri bulunmaktadır.

Duysal reseptör görevindeki mikrovilluslar hücreleri lamina propriaya doğru taban kısmından akson benzeri lifler vasıtasıyla uzanır. Mukus üretilmesinde, olfaktör nöronların korunmasında ve kokuların temizlenmesinde görevli destek hücrelerinin koku iletiminde etkisi yoktur (Yorulmaz 2002).

Koku duyusunda olfaktör sinir dışında Nervüs terminalis vomeronazal organ Trigeminal sensörionöral sistem mosenanın septal organı gibi nöral sistemlerde bulunur. İnsanda mesenanın septal organı ve ve vomeronazal organrudimenter olup fonksiyonu yoktur(Doty et al. 1988).

#### **2.4.7. Resonans görevi**

Konuşma esnasında burnun bir diğer görevi de rezonatör organ olmasıdır. Burun içine fazla hava akımı olduğunda hipernazal konuşma oluşur. Velofarengial yetmezlik gibi patolojiler hipernazal konuşmaya neden olurken üst solunum yolu enfeksiyonları adenoid hipertrofisi ve nazal septum deviasyonu gibi patolojiler hiponazal konuşmaya neden olur.

### **2.5. TAVŞAN BURUN ANATOMİSİ**

Anatomik olarak tavşan burnu ve insan burnu birbirine benzerdi. Dış çatıyı oluşturan nazal kemiler maksilla,premaksilla yapısal olarak farklılık gösterir. Nazal kemikler tavşanda ince olup uzunlukları insana kıyasla fazladır(Resim 1).

Nazal kemikler birleşerek kaudal kesinde apertura priformis, superıorda ise frontal kemikle birleşip nazofrontal sütün hattını yaparlar. Nazofrontal sütün hattı tavşanların önemli büyüme bölgelerinden bir tanesidir. (Cologlu et al. 2006).Burun sırtının büyük kısmını nazal kemikler oluşurken üst lateral kırkırdaklar insana göre dorsuma



katkısı çok kısıtlıdır. Nazal kemikler tavşanda üst lateral kartilaj ile osteokartilaginöz bağlantı oluştururlar, bu bağlantılar insanda bulunmaz.

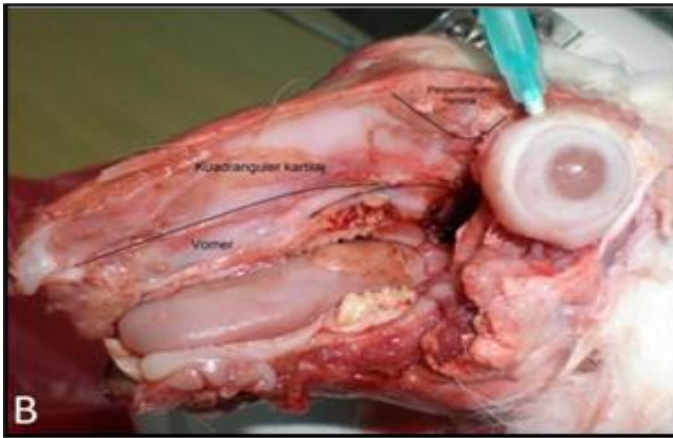


([http://zoologicalmuseum.dbs.umt.edu/about\\_us.htm](http://zoologicalmuseum.dbs.umt.edu/about_us.htm).)

Resim 1:Tavşanın yüz kemiklerinin lateralden görünüşü

Septum tavşanda hem kemik hem de kıkırdak yapıdan oluşup burun boşluğunu iki ayrı boşluğa ayırır. Septumda quadrangüler kartilaj, etmoid perpendiküler kısmı ve vomerden oluşur. Kuadriangüler kartilajın ventral proçesi vomer kemiğinin dorsal parçası ile birleşir( Cologlu et al. 2006).

Maksilla tavşanda en büyük yüz kemiği olup üst çeneyi her iki taraftan birleştirerek oluşturur. Palatin kemiğin horizontal kısmı ile birleşerek sert damağı oluşturur. Üst çenede yer alan premaksilla processus premaksilla ile frontal kemikle eklem oluşturur.



[https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/TezGoster?key=ePX\\_SaJ0b35Gq45swKG3lOLuTTGq0HDo2fFWf1\\_iSepNQ2EHYriuDgYctzCEptqT](https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/TezGoster?key=ePX_SaJ0b35Gq45swKG3lOLuTTGq0HDo2fFWf1_iSepNQ2EHYriuDgYctzCEptqT)

Resim 2: Tavşan diseksiyonu ,nazal septumunu oluşturan yapılar

Mandibula horizontal ve vertikal parçadan oluşup asıl işlevi çiğneme kaslarıyla beraber çiğneme işlevini sağlamaktır.

## **2.6. NAZAL SEPTUM CERRAHİSİ**

Gün içinde hem gündüz hem de gece burunda obstrüktif belirtileri olanlara septum cerrahisi planlanabilir. Septum deviasyonları, sinüzit atakları, tekrarlayan epistaksis baş ağrısı nedeniyle de septum cerrahisi endikasyonu olabilmektedir. Endoskopik sinüs cerrahisi sahaya hâkim olabilmek için veya septorinoplasti operasyonlarında greft gereksiniminde bu cerrahi planlanmaktadır(Broms et al. 1982).

Septum cerrahisinde sıklıkla hemitransfiksiyon ile killian insizyonları tercih edilir. septumda kaudal patolojiler varlığında hemitransfiksiyon insizyonu yapılması uygun bulunur.Hemitransfiksiyon insizyonunda septumun kaudal ucundan insizyon yapılır. Bu insizyonun avantajı mukozada yırtık oluşma ihtimalinin daha düşük olması ve kaudal patolojilere cerrahi sırasında daha çok hâkim olunmasıdır.

Killian insizyonunda nazal septumda daha çok arka bölümde deviasyon olduğunda,submukozal rezeksiyon(SMR) planlanan vakalara yapılmaktadır.Killian insizyonun kaudal septumun 0.5 cm proksimalinden yapılır. Mukoperikondriyal flep elevasyonu killianda daha kolay yapılmaktadır(Ömür and Dadaş 1996). mukozal insizyondan sonra submukoperikondriyal alana ulaşılır ve kartilaj görünür hale gelir. Elevatör yardımı ile kartilaja paralel arkaya kadar mukoperikondriyal flep elevasyonu ile devam edilir(Branham et al. 2001).

Septum cerrahisinde septoplasti tekniği ve submuköz rezeksiyon uygulanır,SMR'de insizyonu takiben tek tarafta mukoperikondriyal flep kaldırılır.Ardından kartilaja insizyonu takiben kontralateral mukoperikondriyal flep ayrılır. Kaudal septum ve dorsumda en az 1 cm'lik destek kıkırdak dokusu bırakılır (Brain 1997, Ducic and Hilger 1999). Arka bölgede izole kret gibi septum patolojilerinde endoskopik septoplasti planlanılabilir(Trimarchi et al. 2012).

### **2.6.1. Nazal Septum Cerrahisi Komplikasyonları**

Septoplasti sonrasında septum perforasyonu sık görülebilen komplikasyondur. Nazal septum mukozasında kemik dokuda nekroz ile beraber gelişen bir patolojidir(Andre et al.2006, Parry et al. 2008).

Septal perforasyonda mukoperikondriumda ya da mukoperiostiumda karşılıklı yırtıkların neden olduğu gibi nazal mukozada elektriksel koterizasyon yada gümüş nitrat gibi kimyasal koterizasyonlarda neden olabilmektedir. Atrofik yapıda mukoza ile kapanan perforasyonlar kalıcı perforasyona neden olabilmektedir. Bu yüzden yara iyileşmesi septum perforasyonunda çok değerlidir.

Septum perforasyonunun semptomları arasında yoğun kabuklanma burun kanaması,kuruluk, dolgunluk hissi,burun tıkanıklığı ve burunda ıslık sesi olabilmektedir. Hastada semptom yoksa herhangi bir tedavi düşünülmez. Hastanın semptomları hafif ise serum fizyolojik içeren burun spreyleri, nemlendiriciler, irrigasyon solüsyonları, antibiyotikli kremler medikal tedavilerde düşünülebilir. Bu tedavilerle mukoza nemlendirilir,mukozada kabuklanma ve bölgesel inflamasyon azaltılır. Kısacası bu tedavilerde perforasyonun kapanmasından çok hastada oluşturduğu semptomların ortadan kaldırılması hedeflenmektedir(Kridel2004).

Hastanın perforasyon çapı 1,5 cm' den küçük ise ön planda mukozal flepler düşünülürken; 1,5 cm' den büyük perforasyonlarda septal buton düşünülür. Septal buton uygulanması ile mukozanın irritasyonu azalır,perforasyon bölgesinde oluşan kabuklanma azalır,perforasyon çapı sınırlandırılabilir. Bunların dışında septal buton epistaksis ıslık sesi ve nazal obstrüksiyonu önleyebilmektedir.(Younger 1985)

Septal perforasyonun asıl tedavisi cerrahidir. Başlıca cerrahi yöntemleri şunlardır;

- İki taraflı septal mukozal flepler ile yapılan interpozisyonel bağ dokusu grefti ile onarım.
- Defekte greft konulmadan her iki tarafın septum mukozasının grefti ile onarım.
- Unilateral septum mukoza grefti ile beraber interpozisyonel greftin bulunduğu yada bulunmadığı onarım.
- Nazolabial ve bukkal mukozadan oluşturulan flepler.

Cerrahi yöntemlere rağmen septal perforasyonun cerrahi onarımı yine de yüz güldürücü değildir. Bu yüzden öncelikle septal perforasyonun yara iyileşmesi döneminin en başında önleyici müdahalelerin düşünülmesi daha uygun yaklaşım olacaktır.

## **2.7. YARA İYİLEŞMESİ**

Yara, travma sonrasında dokunun fiziksel yapısının bozulmasıdır. Yara iyileşmesinde hücre düzeyinde olaylar ve biyokimyasal tepkimelerden oluşan 3 kademeli süreç bulunmaktadır.

- Hemostaz ve inflamasyon ilk aşamadır
- Proliferasyon (Granülasyon dokusu oluşması, anjiogenez)
- Matürasyon (Skar oluşumu, remodeling) ile sonlanır.

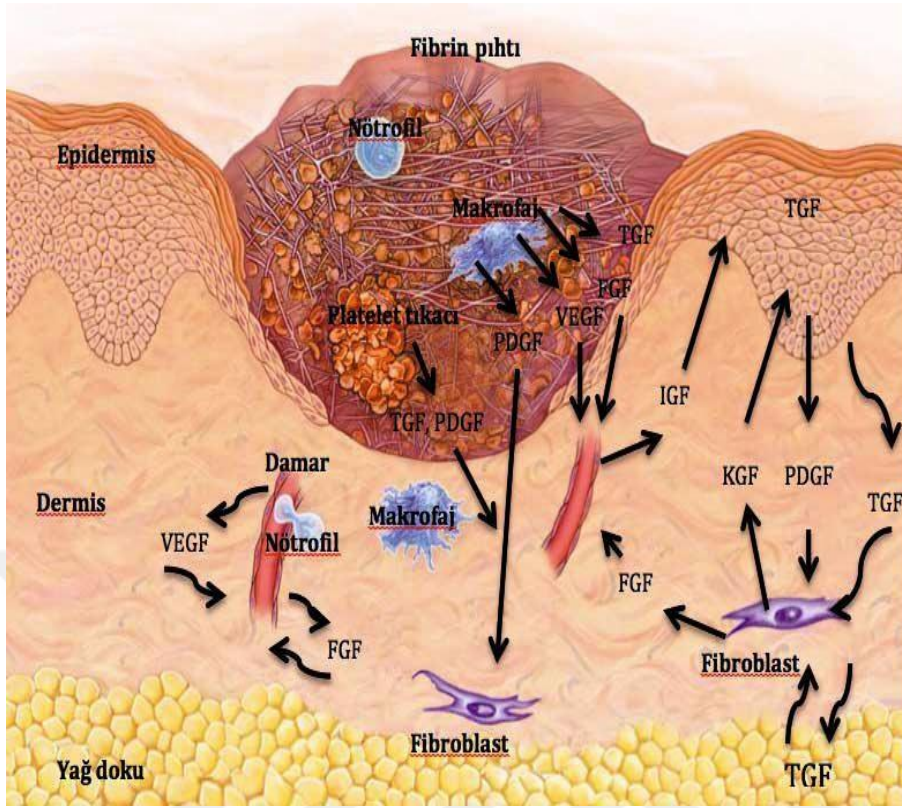
### **2.7.1. Hemostaz ve inflamasyon**

Yaralanma esnasında başlayan bu fazda, 3-4. güne kadar yara bölgesinde fibroblastlar görülür. İlk olarak vazokonstriksiyon ile beraber yara yerinde koagülasyon başlatılır. Travmaya bağlı vasküler yapıların rüptüre olması sonucu subendotelyal kollojen ile trombositler karşılaşır. Ardından trombosit aggregasyonunu tetikleyerek koagülasyon kaskadını başlatmış olur. Koagülasyon kaskadının aktif olmasıyla trombositlerdeki sitokinler (Serotonin, kalikrein, büyüme faktörleri) salınır. Salgılanan bu sitokinlerin etkisi sonucu yara yerinde vazodilatasyon ve geçirgenlik artışı olurken, bir diğer yandan da salgılanan faktörlerin kemotaksis etkisiyle inflamatuvar hücreler, nötrofiller ve fagositler yara bölgesine doğru göç ederler (Migrasyon). Göç sonrasında artmış vasküler permeabiliteye bağlı zengin protein içerikli serum birikir. Serum ve hasar görmüş doku arasındaki ilişkiyle beraber kompleman sistemi aktivasyonu gerçekleşmiş olur (C3), bunun sonucunda yeni nötrofil sentezi için kemik iliği uyarılır. Aynı anda (1-2 dakika içinde) lökositler endotele yapışıp C5, PAF (Trombosit aktive edici faktör), lökotrien gibi lokal sitokinlerin salınımını sağlar. Ardından yara alanına

nötrofiller gelir. Bu aşamadan sonra nötrofillerin yerini makrofajlar ve lenfositler alırlar (Şekil 9).

Makrofajların rolü debridman, anjiogenezis ve matriks sentezidir. Makrofajlardan salınan laktat anjiogenetik faktörlerin üretimi için ortamı oluşturular. Yara yerindeki makrofajların aktive edilmesi sonucunda sitokinlerin salınımı artarak anjiogenezisi uyarır. Makrofajlardan Nitrik oksit(NO) antimikrobiyal etkinlik gösterir. Makrofajlardan salınan sitokinler özellikle TGF-B(Transforming Growth Factor-Beta) 2.günden sonra yarada bulunan fibroblastların fenotipik değişikliğini ve sayısının artmasını sağlayarak kollojen fibrillerin sentezini ve yara kontraksiyonunu oluştururlar. Lenfositler de farklı hücre tiplerinde kemotaksi artıran faktörler salgılayarak yara iyileşmesinde süreklilik sağlarlar.

Makrofajların pik düzeyi 3- 6. günlerde olurken, lenfositler 8- 15. Günler arasında maksimum düzeye ulaşırlar. Yara iyileşmesinin erken döneminde oksijen basıncı yara iyileşmesinde en önemli faktörlerdendir. Oksijen basıncı 30 mmHg' den düşük olursa makrofajlar inaktive olmaya başlarlar (Kaya 2005, Engin 2004).



([https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/TezGoster?key=RYan9\\_SZ7Eir3xdWGXBIGTmgkmW7QEzZbGgrSLqemLKVPJxs3FZ0LkN-mg-qG5i](https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/TezGoster?key=RYan9_SZ7Eir3xdWGXBIGTmgkmW7QEzZbGgrSLqemLKVPJxs3FZ0LkN-mg-qG5i))

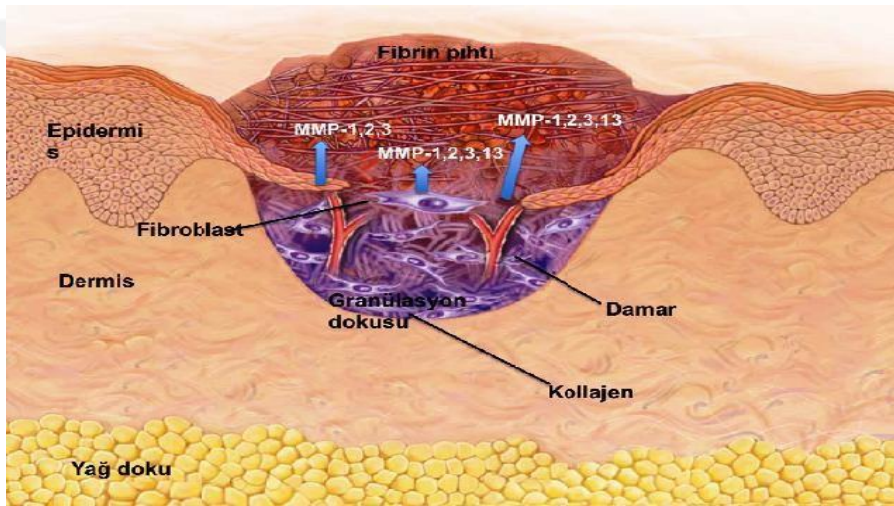
Şekil 9: Yara iyileşme sürecindeki inflamatuvar safha

### 2.7.2 Epitelizasyon

Epitel hücreleri, kısmi kalınlıklı yaralarda yaranın kenarından karşılıklı hareket ederek epitelizasyonu oluştururken, tam kalınlıklı yaralarda alttaki dermal alanda iyileşme çok uzun sürede olabilmektedir. Epitelin iyileşme süreci 48 saatte tamamlanabilir. Ardından epidermiste bulunan bazal tabaka mitotik aktivite sonucunda kalılaşmaya başlar. Daha sonra keratin üreterek epitelizasyonu sağlamanın dışında IGF-1 (İnsülin benzeri büyüme faktörü- 1) ve CSF (koloni stimülize edici faktör) gibi faktörlerin salınımını yaparak yara iyileşmesine katkıda bulunurlar. Bu süreçlerin akabinde yara iyileşmesi, skar dokusu minimal düzeyde kalacak şekilde gerçekleşir.

### 2.7.3 Proliferasyon Fazı(Granülasyon Dokusu)

Proliferasyon fazı dördüncü günde başlayıp genellikle 21.günde tamamlanmaktadır. Bu fazda esas hücreler endotel hücreleri ve fibroblastlardır. Perivasküler bağ dokudan fibroblastlar yara yerine hareket ederken sağlam venüllerden çoğalan endotel hücreleri yeni kapillerin oluşmasını sağlar. Fibroblastlar yara iyileşmesinin birinci gününden sonra olsada, iyileşmenin 4. gününde aktive olup fibronektin, kollajen, glikozaminoglikan ve elastin üretirler. Kontraksiyon safhası iyileşmenin normal bir süreci olup 8- 10. günlerde başlayıp yaranın kapanmasında etkilidir.Yara yerinde gelişen rölatif hipoksemi, neovaskülerizasyonun uyarandır. Granülasyon dokusunda fibroblastların çoğalması, anjiogenezis oluşumu temel bulgulardır(Şekil



10). Yara yerinde neovaskülerizasyon süreci 6- 7. günlerde tamamlanmaktadır.

([https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/TezGoster?key=RYan9\\_SZ7Eir3xdWGXBIGTmgkmW7QEzZbGgrSLqemLKVPJxs3FZ0LkN-mg-qG5i](https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/TezGoster?key=RYan9_SZ7Eir3xdWGXBIGTmgkmW7QEzZbGgrSLqemLKVPJxs3FZ0LkN-mg-qG5i))

Şekil 10: Yara iyileşme sürecindeki proliferasyon safha

#### 2.7.4 Matürasyon Fazı

Kollajen sentezi yara iyileşmesinin en önemli safhalarındandır. Kollajen proliferasyon fazının sonunda başlayıp skar formasyonu tamamlanana kadar devam eder. Bu fazda kollajen hem sentezlenir hem de yıkılır. Böylelikle matürasyon fazı tamamlanır. Bu fazın kalitesi, hızı, üretilen matriks miktarı yara skarının oluşumunu doğrudan etkiler. Kollajen en çok 14- 21. günlerde sentezlenir (Kaya 2005)



### **2.7.5. Matriks Formasyonu**

Protein yapısında olan,yaranın içinde bulunan hücreler arası yapıdır. İçeriğinde özellikle Tip1 kollajen ve Tip 3 kollajen bulundurup hücreler arasında gerilme kuvvetini oluşturan temel oluşumdur (Kaya E 2005)

### **2.7.6. Skar Gelişimi**

Yara iyileşmesinin en son aşaması olup matürasyon fazına bağlı olarak miktarı değişmektedir.

### **2.7.7. Yara Kontraksiyonu**

Yara uçları,birbirine yaklaşarak skar dokusu küçülür. Miyofibroblastlar bu süreçte kontraksiyondan sorumludur.(Küçük N. 2012)

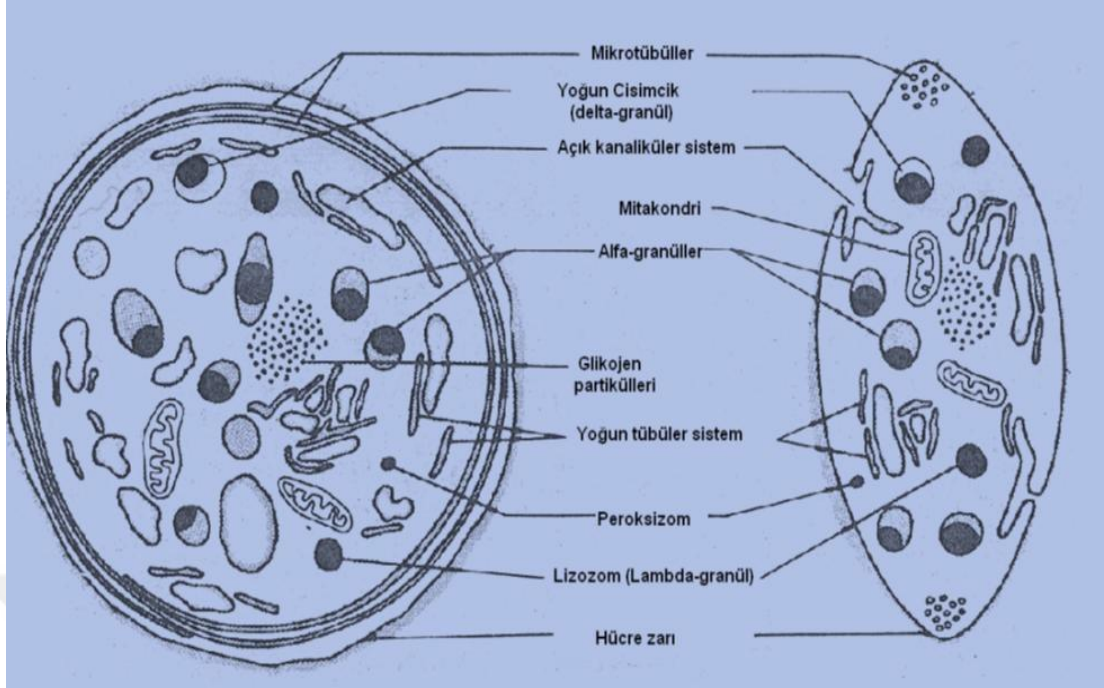
## **2.8. TROMBOSİTLER**

### **2.8.1.Trombositlerin Genel Yapısı**

Trombositler kemik iliğinden gelişen beyaz kan hücresi olup megakaryositlerin sitoplazmik parçasıdır. Yuvarlak veya oval şekilli olup kan hücrelerinin en küçüğüdür. Ortalama trombosit çapları 2 µm olup fosfolipid tabakalar arasında glikolipid, glikoprotein ve kolesterol içeren ayrı bir tabaka içeren trilaminar membranları bulunur. Trombositlerin dış yüzeyinde bulunan glikokaliks yapısı trombosit aggregasyonu ve adezyonunda rol almaktadır.

Hücre çekirdekleri bulunmayan trombositlerin sitoplazmasında mitokondri, granüller (Alfa, Beta, Lambda ) ve mikrotübüller içermektedirler. Trombositlerin membranında “açık kanaliküler” sistem denilen kanal sistemi bulunur. Bu sistem vasıtasıyla aktif moleküllerin sitoplazmadan dış ortama salınması sağlanır(şekil 11). Trombositlerde bulunan bir diğer sistem ise “yoğun tübüler sistem” ‘dir. Kanaliküler sistem kapalı olup kalsiyum iyonlarını depolar. Kalsiyum trombositlerin aktivasyonu için gerekmektedir. Yine yoğun tübüler sistem tromboksan sentezinde de rol alır( Stenberg 1999, Pietrzak and Eppley 2005, Eppley et al 2006).





(<https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/TezGoster?key=q3d9QtLoVA2OMExHskJpVoZzEIunW6Chv3XXtDvr15xCzlyb6c1StoDik6DneJL>)

Şekil 11: Trombositlerin yapısı

Trombositlerde bulunan granüllerin görevleri birbirlerinden farklıdır. Yoğun olarak alfa( $\alpha$ ) granül bulunurken daha az miktarda lambda ( $\lambda$ ) ve delta ( $\delta$ ) granül bulunur. Alfa granüller 30'dan fazla büyüme faktörleri ve biyoaktif protein bulundurarak hemostazda ve yara iyileşmesinde kritik öneme sahiptirler.

Delta ( $\delta$ ) granüller ise mikroskop altında ışığı yoğun bir şekilde absorbe ettiklerinden dens yapıda görünürler. Bu yüzden “yoğun cisimler” şeklinde adlandırılır. Plazmada bulunan serotonin düzeyinden 100 kat fazla serotonin içerirler.

Lambda ( $\lambda$ ) granüller ise lizozomal enzimleri ile hem pıhtılaşma sürecinde hem de bakterisidal etkinlikte görevlidir. Trombositlerin alfa( $\alpha$ ) granüllerinde büyüme faktörleri aktive olduktan sonra degranülasyon gerçekleştirilerek hedef hücrelerin reseptörlerine ulaşım sağlanarak sinyal iletimi gerçekleşir.

Trombositlerin  $\alpha$ -granüllerinde, PDGF(Trombosit kaynaklı büyüme faktörü), EGF(Epidermal büyüme faktörü), IGF(İnsülin benzeri büyüme faktörü), VEGF(Vasküler endotelial büyüme faktörü), PF-4(Trombosit Faktör 4), IL-1(İnterlökin-1), PDEGF(trombosit kökenli anjiogenetik faktör), ECGF(epitelial

hücre büyüme faktörü) gibi biyoaktif proteinler bulunur. Ayrıca büyüme faktörü içermeyen komponentlerde bulunur. Von Willebrand Faktör(VWF), adenozin difosfat(ADP),trombospondin-1(TSP-1), osteokalsin, vitronektin, osteonektin, serotonin gibi yer alan komponentler adezyonda,aktivasyonda ve fibroblastların çoğalmasında farklı rolleri vardır(Stenberg 1999, Haynesworth 2006).

Trombositlerdeki en önemli özellik yara iyileşmesi ve hemostaz üzerinedir. Doku hasarında trombositler bazal membrana yapıştıktan sonra ADP(adenozin difosfat) ve trombin etkisiyle aggregasyon artarak tıkaç oluşturulur. İntrensik ve ekstrensik koagülasyon kaskadı ile pıhtı oluşturularak kanamanın durması sağlanır.

Trombositlerin yara iyileşmesinde yeri ise aktivasyon sonrası salınan biyoaktif proteinler ile hücre göçünü, hücrel proliferasyonu farklılaşmayı sağlar, matriks sentezini artırır. Trombositler yara iyileşmesine ait tüm süreçlerde (inflamasyon fazı, proliferasyon fazı, remodeling ve skar formasyonu) etkileri bulunmaktadır.( Pietrzak and Eppley 2005, Eppley et al. 2006).

### **2.8.2.Trombositten Zengin Plazma(PRP)**

Kanda bulunan bazal seviyeden çok daha yüksek düzeyde trombosit bulunduran otolog plazma içeriğidir (Pietrzak 2005, Eppley et al. 2006, Marx 2004).

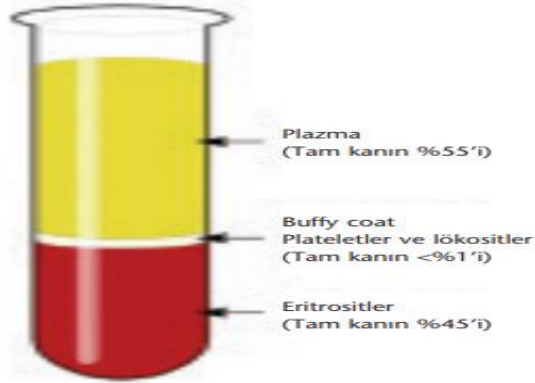
Plazma içerisinde bulunan trombositler diğer kan elemanlarından ayrıştırılarak konsantre edilir. Kanda bulunan trombosit sayısı 150.000- 400.000/mm<sup>3</sup> iken PRP' de bulunan trombosit sayısı 1.000.000 /mm<sup>3</sup> tür(Pietrzak 2005, Eppley et al. 2006, Marx 2004).

PRP içeriğinde bulunan yoğun büyüme faktörleri içerdiği trombosit kaynaklıdır.PRP' de bulunan başlıca büyüme faktörleri EGF(Epidermal Büyüme Faktörü),IGF(İnsüline Benzer Büyüme Faktörü), VEGF(Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü), PDGF(Trombosit Benzeri Büyüme Faktörü) olup birbirleriyle sinerjistik etki oluşturarak PRP' nin etkinliğini artırmaktadır(Haynesworth 2006). PRP içeriğindeki büyüme faktörleri dışındaki diğer bazı maddeler de onarım sürecinde hücrel düzeyde etkinlik gösterir. Örneğin serotonin fibroblast bölünmesini, fibrin ve trombin proliferasyonu ve hücre migrasyonunu artırır(Haynesworth 2006).

PRP hazırlandıktan sonra içeriğindeki trombositler ortalama 8 saat yaşamını devam ettirebilirler. PRP içeriğindeki trombositlerin etkinlik gösterebilmeleri için kullanım öncesinde aktive olması amacıyla sığır trombin ve kalsiyum kullanılır (Marx, 2004, Pietrzak 2005, Eppley 2006).

### 2.8.3. PRP Hazırlığı

Hazırlık işlemi 3 kademeli süreçten oluşur (Kan alınması, PRP ayrılması, PRP aktivasyonu). Asit sitrat çözeltilisi gibi antikoagülan madde kullanılarak kan alma işlemi yapılır. Alınan kan sonrasında değişken hız (100- 3000 ×g), süre (4- 20 dk), sıcaklık (12 °c-26 °c ) ve santrifüjleme devirleri (1 yada 2 döngü) gibi farklı protokoller kullanılarak santrifüjleme yapılır. Bu uygulamalar sonrasında trombosit konsantrasyonu 5- 9 kat zenginleştirilir. İşlem sonrasında 3 ayrı katman oluşur. Alt katmanda kırmızı kan hücreleri (eritrosit), orta katmanda trombositler ve beyaz kan hücreleri, üst katmanda trombositlerin konsantrasyonlarının gradyanına sahip plazma bulunur (Şekil 12).



(Yılmaz ve ark. 2013)

Şekil 12: Santrifüj işleminden sonra kan elemanlarının 3 ayrı katmana ayrılması

Klinik uygulamalar ve farklı parametreler göz önünde bulundurulduğunda PRP 4 farklı kategoriye sınıflandırılır;

- Aktive olmuş
- Aktive olmamış
- Lökositten zengin
- Lökositten fakir

Aktive edilmiş PRP' de, trombinli yada trombin içermeyen kalsiyum klorür çözeltilisi hazırlanarak, trombositlerdeki granüllerin sitokin salınımı gerçekleştirilir. Aktive

edilmemiş PRP preparatları ise bağ dokularında bulunan trombositlerin aktivasyonunu sağlayan tromboplastin ve kollajen ile trombosit temasını içerir. Aktive edilmemiş PRP preparatlarında lökositlerin varlığı yumuşak doku enfeksiyonlarını önleyerek yara iyileşmesi sürecini hızlandırır(Seong GJ,2009)

PRP' nin klinik uygulamasına göre farklılıkların bulunduğu sınıflandırmalar yapılmıştır. Bu sınıflandırma PRP'nin hazırlanmasına (Santrifüjleme ve antikoagülan kullanımına), içeriğine(Büyüme faktörleri, lökositler, trombositler) göre yapılır. Dohan Ehnrenfest ve ark. fibrin ve lökositlerin varlığına göre PRP' nin sınıflandırılmasını önermektedir(Chang 2015). Bu sınıflandırmaya göre;

- Saf PRP (P-PRP): Aktivasyon sonrasında düşük yoğunluklu fibrin ağı gösterir. Saf trombositin elde edilmesini tanımlar. Diğer yöntemlere göre maliyetli ve uygulaması zordur.
- Lökosit ve trombosit zengin plazma(L-PRP): Özel cihaz gereksinimi yoktur. Santrifüj işlemi kolay bir yöntemle trombosit ve lökositleri eritrositlerden ayrıştırılarak elde edilir.
- Saf trombosit zengin fibrin(P-PRF): elde edilme yöntemi L-PRP' ye benzer; ilk santrifüj işlemi sonrası CaCl<sub>2</sub>(Kalsiyum Klorür) ile beraber stabil trombosit-fibrin pıhtısı elde edilmesine dayanır. Bu yöntemin özgünlüğü jelatinöz yapıda fibrin pıhtısının varlığıdır.
- Lökosit ve trombosit zengin fibrin (L-PRF): kolay uygulanabilir bir yöntemdir. Cam tüplere herhangi antikoagülan kullanılmadan düşük devirde santrifüj uygulanır. Oluşan 3 farklı katman asellüler plazma, trombosit zengin fibrin ve altta eritrosit bulunur. Trombosit zengin fibrinin yapısı oldukça güçlü olup farklı alanlarda(Plastik cerrahi, maksillofasyal cerrahi) kullanımı yoğun olarak mevcuttur (Martinez2015).

#### **2.8.4. Trombosit Zengin Plazma'nın Klinik Uygulamaları**

Whitman ve ark. maksillofasyal rekonstrüksiyon için kullanılan titanyum implantların uygulaması sırasında kullanmıştır. Ardından daha sonra yapılan çalışmalarda özellikle yara iyileşmesi ve kemik yapıların üzerindeki etkileri bildirilmiştir.(Whitman et al.1997).

- **Yara iyileşmesi:**PRP uygulanan yaranın iyileşme sürecinde yara bölgesinde epiteliyal farklılaşma, dermal bölgede maktriğin organizasyonu daha düzenli olmakta,vasküler büyüme, fibroblast proliferasyonu, kollajen sentezi artarak epitelizasyonun gerçekleşmesi daha hızlı olmaktadır(Carter et al. 2003, Henderson et al. 2003). Deneysel olarak oluşturulan kutanöz yaralarda PRP kullanımının yaranın gerilim gücünde ve epitelizasyonda artış olduğu görülmüştür(Kimura et al. 2005). Yine diyabetes mellitus gibi periferik vasküler dolaşımın azaldığı ve buna bağlı olarak kronik yaralarda PRP kullanımının çalışmaya dahil edilen 24 hastada yara iyileşmesindeki tüm fazların süresinde kısalma saptanıp, yara iyileşme sürecini kısalttığı gözlemlenmiştir(Crovetti et al. 2005).
- **Kemik iyileşmesi ve periodontal cerrahi:** ilk olarak PRP'nin olumlu etkileri kemik hücrelerinin yenilenmesi üzerinde saptandından çene cerrahisinde ve maksillofasyal cerrahide yaygın olarak kullanıma girmiştir. Maksillofasiyal bölgeye ait yaygın tümör cerrahisi ve mandibula'nın rekonstrüksiyon sonrasında, maksiller sinüsün cerrahilerinde, kemiğe yerleştirilen implantlarda, alveolar yarıkların cerrahi onarımında başarıyla kullanılmaktadır (Anitua 1999, Klongnoi et al. 2006).  
Ayrıca antikoagülan kullanımına bağlı kanama bozukluğu olan hastalarda kanama kontrolü için kullanılmış, hemostaz sağlanmıştır(Della Valle et al. 2003).
- **Kozmetik uygulamalarda ve plastik cerrahisinde:**PRP uygulanmasının dokularda adezyon ve hemostaz üzerine etkisi değerlendirilerek, blefaroplastilerde, kemik greft uygulamalarında ve deri greftlerinde kullanımı mevcuttur. Yağ greft uygulamalarına PRP eklendiğinde yağ emilimi olmadan uzun dönem kontur revizyonu avantajı sağlamıştır.(Welsh 2000, Bhanot 2002, Alex 2002)
- **Spinal cerrahiler:** titanyum implantlar ile yapılan spinal füzyon ameliyatlarında bölgeye PRP uygulandığında kemik rejenerasyonun arttığı görülmüştür(Balzarini 2000, Bose 2002).
- **Sinir iyileşmesi:** PRP'nin sinir iyileşmesi üzerine etkisi ile ilgili yapılmış

çalışmalar kısıtlıdır. Nörotrofik aktiviteyi PDGF' nin artırdığı keşfedildikten sonra sinir iyileşmesi üzerine çalışmalar başlamıştır. Fasiyal sinirin hasarı ve onarımı sonrasında PRP uygulanmış çalışma gruplarında sinir iyileşmesinin daha iyi olduğu gözlemlenmiştir(Farrag et al. 2007)

- **Tendon ve ligaman iyileşmesi:** Büyüme faktörleri arasında bulunan PDGF'nin tendon ve ligamanda iyileşme üzerine yapılan deneysel çalışmalar vardır. Bu çalışmalardan yola çıkarak sıçanların aşil tendonu rüptüre edildikten sonra PRP uygulanan gruplarda anlamlı sonuçlar gözlemlenmiştir(Aspenberg and Virchenko 2004).
- **Koroner by-pass cerrahisi:** Kardiyopulmoner bypass uygulanmış hastaların cerrahi sonrasında hastadan otolog PRP oluşturulup uygulandıktan sonra postoperatif süreçte kanama kontrolünün daha erken dönemde yapılarak kan parametrelerinin düzelebileceği bildirilmiştir(DelRossi et al. 1990).

#### **2.8.5. Trombositten Zengin Plazmanın (PRP) Avantajları/ Dezavantajları**

PRP otolog kökenli olduğu için güvenli ve doğal olarak kabul edilir. Bu durum kullanılan preparatlara herhangi immun yanıtın oluşmamasını sağlar. Ayrıca aynı kişiye ait olan preparat kan yoluyla bulaşma, kontaminasyon gibi riskleri en aza indirir. populasyonların birçoğunda kas iskelet yaralanması ve bozukluklarından muzdarip olduğundan, uygulanan PRP içerikli tedavilerin sonuçları yüz güldürücü olmuştur(Bianco 2008, Lyras 2010).

Dezavantajları ise, nadir de olsa olası komplikasyonlarıdır. Enjeksiyon bölgesinde enfeksiyon, skar dokusu, alerjik reaksiyonlar, kalsifikasyon gibi literatüre bildirilmiş nadir komplikasyonlar vardır. Bunların dışında uyuşturucu, alkol ve sigara bağımlıları trombosit fonksiyon bozukluğu olanlar, hiperfibrinojenemi, sepsis, kronik karaciğer yetmezliği, trombositopeni ve antikoagülasyon tedavisi alanlara PRP bazlı tedavi alınması önerilmez(Bianco 2008, Lyras 2010).



### **3. GEREÇ VE YÖNTEMLER**

#### **3.1. HAYVANLARIN HAZIRLANMASI VE DENEYSEL İŞLEM**



Bu çalışma süreci, Sakarya Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi'nin (SÜDETAM) bünyesinde, HADYEK(Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu)'ten izin alınarak, 12.06.2019– 20.09.2020 tarihlerinde Sakarya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'nin Tıpta Uzmanlık Proje desteğiyle gerçekleştirildi. Çalışma 5199 numaralı “ Hayvanları Koruma Kanunu ” ile Tarım ve Köy İşleri Bakanlığı' nın ilgili yönetmeliklerine uyularak gerçekleştirildi.

Deneysel çalışmada çalışma ve kontrol grubu tavşanlarına,tam kat kıkırdağı ve mukozayı içeren septal perforasyon modeli oluşturularak, perforasyon alanına PRP emdirilmiş spongostan(Gelfoam®) her iki burun boşluğundan uygulanmasıyla, cerrahiler sonrasında nazal septumda mukoza hasarının iyileşme sürecine ve tedavi edici etkisine histopatolojik olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır (Tablo 1).

Çalışmaya katılan Yeni Zellanda cinsi tavşanlar,yara iyileşme sürecinde büyüme faktörlerinden etkilenebildiklerinden dolayı, aynı yaş grubu(6- 8 aylık) olmasına, aynı cinsiyet(erkek)ve benzer ağırlıkta olmasına (2500- 3000 gram) yaşam koşullarına dikkat edilerek çalışmaya dahil edildiler(Resim 3).

Resim 3: Yeni Zellanda tavşanı işlem öncesi görüntüsü

Çalışmaya dahil edilen bütün tavşanların nazal septumu değerlendirildi(Resim 4).





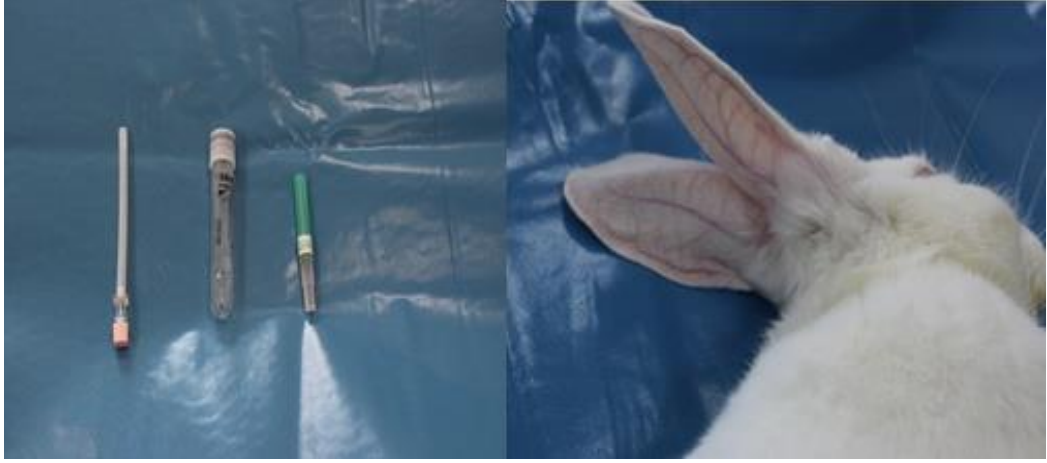


Resim 4 : Anterior rinoskopik bakı,nazal septum muayenesi

Çalışmaya dahil edilen 14 tavşanın 7 tanesi PRP çalışma grubu, 7 tanesi serum fizyolojik kontrol grubu şeklinde tavşanlar iki ayrı gruba ayrıldı(Tablo 1). İlk olarak çalışma grubundan her bir tavşandananestezi sonrasında kulak marjinal veninden yaklaşık 6 cc kadar kan alındı(Resim 5).

**Tablo 1:Deney gruplarının ayrılması**

<b>Deney Grubu</b>	<b>Verilerin karşılaştırılması için katılan hayvan sayısı</b>
<b>1.Kontrol (Serum fizyolojik) grubu</b>	<b>7</b>
<b>2.Çalışma (Trombositten zengin plazma) grubu</b>	<b>7</b>



Resim 5: Tavşanın marjinal veninden PRP tüpüne kan alınması

Alınan kanlar bekletilmeden PRP kitlerine konularak 1900 G' de 9 dakika kadar santrifüj uygulandı(Resim 6). Daha sonra buffy coat üzerinden 1- 1.5 cc hacmindeki trombositten zengin plazma spinal enjektör kullanılarak ayrıldı.Hazırlanan trombositten zengin plazmalar buzdolabında +4 derecede bekletildi.



Resim 6: PRP'nin elde edilmesi

### 3.2. TAVŞANLARA ANESTEZİ UYGULANMASI

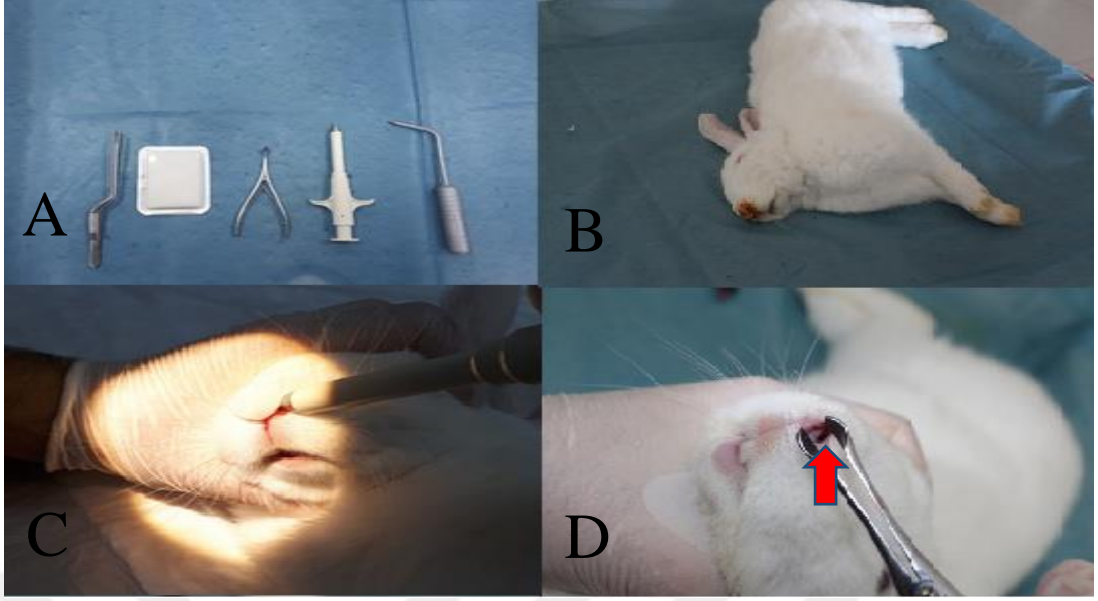
Çalışma ve kontrol grupları dahil bütün tavşanlara aynı prosedür uygulandı. Öncelikle pre-anestezik ajan olan ketamin tavşanlara intramuskuler (I.M) 50 mg/kg (Ketalar®- Ketamin 10 ml flakon, Pfizer) ve anestezik ajan olarak Xylazin hydroclorid 5 mg/kg (Basilazin 25 ml %2 flakon, Bavet) uygulandıktan sonra işleme başlandı. İşlem esnasında tavşanlar spontan solunuma bırakıldı. Anestezi derinliğinin değerlendirilmesinde ekstremitte çekme, kornea refleksine refleksi değerlendirildi. Tavşanlara işlem sırasında ve sonrasındaki analjezi için I.M metamizol (Novalgine® 2ml, Sanofi) 30 mg/kg enjekte edildi (Tablo 2).

**Tablo 2: Tavşanlara anestezi anında kullanılan ajanlar**

Ajan(lar)	Doz(mg)	Uygulanma şekli	Etki
Preanestezik <b>KETAMİN</b>	50 mg/kg	IM(İntramuskuler)	9-10 dakika
Anestezik <b>XYLAZİN HYDROCLORİD</b>	İndüksiyo n 5 mg/kg	IM(İntramuskuler)	30- 45daki ka
Analjezik <b>METAMİZOL</b>	30mg/k g	IM(İntramuskuler)	6-8 saat

### 3.3. CERRAHİ İŞLEM

Tavşanlara anestezik ajanlar uygulandıktan sonra yaklaşık olarak 8- 10 dk beklenildi. Çalışmaya dahil edilen bütün tavşanlara aynı işlem uygulandı. Cerrahide sol nazal pasajdan girilerek perforatör ve 5 mm punch yardımıyla kolumellanın 5 mm posteriorundan 0.5 cm çapında standart sirküler tam kat perforasyon oluşturuldu (Resim 7).



Resim 7: Septal perforasyon oluşturulması için gerekli enştrümanlar, cerrahi saha sterilizasyonu, perforasyon oluşturulması, septal perforasyon

PRP ve salin emdirilmiş spongostanlar 2 günde bir(gün aşırı) her uygulama saat 17.00 de aynı erkek uygulayıcı tarafından 8 seans toplam 16 günde uygulandı(Resim 8),(Tablo 3).



Resim 8: PRP ve serum fizyolojik emdirilmiş spongostanların perforasyon bölgesine uygulanması

**Tablo 3: Deney için kullanılması planlanmış ajanlar**

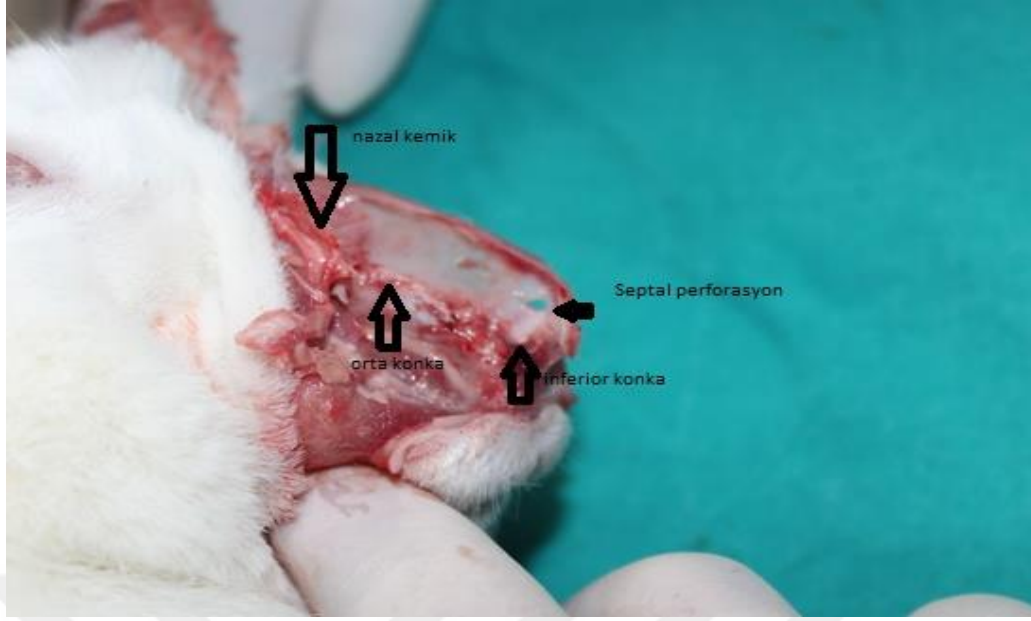
Ajan	Doz	Uygulanma şekli ve hacmi	Veriliş sıklığı
<b>A Grubu</b> <b>Serum Fizyolojik</b> <b>(Kontrol grubu)</b>	1 cc	Spongostanlara emdirilerek lokal olarak	2 günde bir(Gün aşırı)
<b>B Grubu</b> <b>PRP</b> <b>(Çalışma grubu)</b>	1 cc	Spongostanlara emdirilerek lokal olarak	2 günde bir(Gün aşırı)

16. günün sonunda tavşanlara yüksek doz anestetik madde ile ötenazi uygulandı. Nazal septal kartilaj median hattan insizyonun ardından cilt elevasyonu yapıldı. Ardından lateral osteotomi yapıldıktan sonra orta hattan her iki tarafa nazal kemikler ayrıldı. Nazal Septum ortaya kondu. Dorsum, taban, kemik-kıkırdak bileşkesi ve kolumella' dan ayrılıp çıkarıldı(Resim 9, Resim 10).



Resim 9: Kıkırdak septumun cerrahi olarak total çıkarılması





Resim 10: Nazal septumun ortaya konulması

Çıkarılan septal kartilajlar materyalleri aynı mesafeden dijital fotoğraf makinesi ile çekilerek numaralandırılarak kayıt edildi. Ardından fotoğraf analiz programı ile perforasyon alanlarının ölçümü yapıldı.(Resim 11)



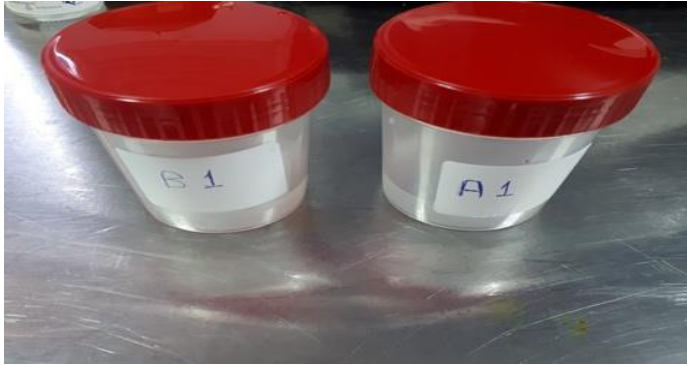
Resim 11: Perforasyon alanının dijital ortamda ölçümü

Ölçümlerin ardından alınan biopsi materyali A ve B harfleri ile adlandırılarak kaplara konuldu. Daha sonra formaldehit solüsyonu ile fiksasyon yapıp histolojik incelemeye gönderildi (Resim 12).



Resim 12: Histopatolojik incelemeye giden perforasyon alanlarını içeren 1\*1 cm'lik biopsi materyalleri

Total çıkarılan septum kıkırdağı incelenmesi için kaplara konulup gruplandırma yapıldı. Histopatolojik inceleme için histolojiye gönderildi (Resim 13).



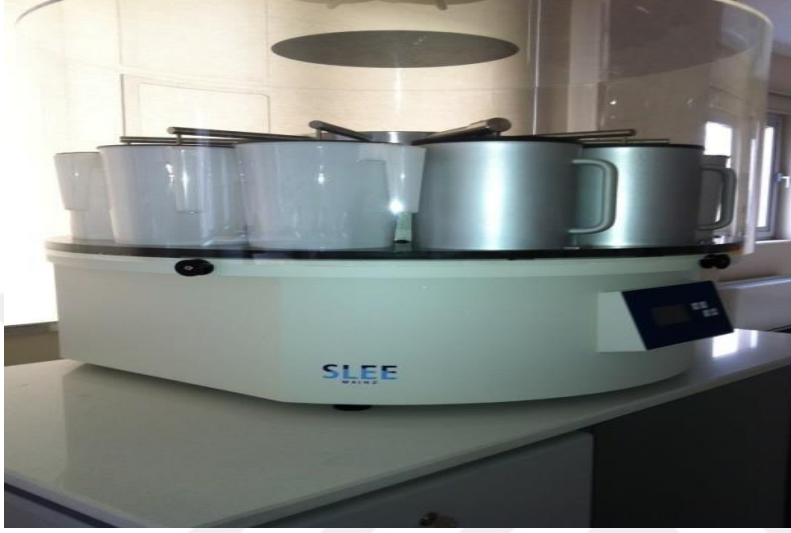
Resim 13: Sırasıyla numaralandırılan spesmen kapları

### 3.4. HİSTOLOJİK İNCELEME YÖNTEMİ

Çalışmaya katılan tavşanların ötenazi sonrasında anterior rinoskop ile yapılan muayenesinde herhangi patoloji görülmedi.

Numaralandırılmış 14 tane tavşandan alınan perforasyon alanının sağlam sınırlarını da içeren 1\*1 cm' lik septum dokusu %10'luk formaldehit solüsyonuyla fikse

edilerek, doku takibi SLEE Mainz (Mainz, Almanya) marka cihaz ile yapıldıktan sonra parafine gömüldü (Resim 14), 5 $\mu$  kalınlıkta Thermo Scientific HM 355S marka mikrotom (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, ABD) mikrotom bıçağıyla kesildi.



Resim 14: Doku takip cihazı

Masson-Trikrom ( Bio-Optica, Milano, İtalya ) ve Hematoksilen- Eozin (H-E) ( Bio-Optica, Milano, İtalya) ile boyanmış kesitler ışık mikroskopunda isimlendirilmiş haliyle (A, B) histolog tarafından Nikon Eclipse Ni (Tokyo, Japonya) marka ışık mikroskopunda çalışılarak dökümanate edilip dijital ortamda kayıtlar alındı (Resim 15).





Resim 15: dijital kamera ataçmanı bulunan ışık mikroskobu ve görüntüleme sistemi

Işık mikroskobu ile nazal septum incelenip veriler kaydedildi. Alınan örneklerde, parametreler perforasyon bölgesinde epitel dejenerasyonu ve rejenerasyonu, fibroblastların varlığı, kollajen yoğunluğu, kapiller damarların varlığı, kıkırdağın dejenerasyonu ve rejenerasyonu, akut ve kronik iltihabi hücrelerinin varlığı, eozinofil varlığı, granülasyon dokusu yoğunluğu, dev hücrelerin varlığı şeklinde gruplandırılarak değerlendirilmeye alındı.

Değerlendirme subjektif olarak yapıldı, skorlama 0- 1- 2 ve 3 olarak yapıldı (0: Yok, 1: Az miktarda var, 2: Orta düzeyde var, 3: Yoğun var). Septal perforasyonun makroskopik olarak kapanması ise dijital ortamda “ImageJ” programı kullanılarak başlangıçtaki defekt alanı ve uygulama sonrası septum perforasyonu alanı ölçülerek defektin kapanma miktarı belirlendi.

### 3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma ve 1.çeyreklik-ortanca-3.çeyreklik olarak; kategorik değişkenler için sayı (n) ve yüzde (%) olarak verilmiştir. Kategorik değişkenlerin farklı gruplarda karşılaştırılmasında ki-kare testleri kullanılmıştır. R\*c şeklindeki tablolarda Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. Dört gözlü (2\*2) tablolarda ise en küçük beklenen değer  $>25$  ise

Pearson ki-kare testi,  $<5$  ise Fisher'in kesin testi aradaki değerlerde ise Yates' düzeltmeli ki-kare testi kullanılmıştır. R\*c şeklindeki çapraz tablolarda beklenen değeri 5'in altında olan göz sayısı %20'nin üzerinde olduğu durumlarda; birleştirme yapmak bilgi kaybına neden olacağından, Metha ve Patel'in, Fisher's exact testini r\*c düzeni tablolara uyarlayarak geliştirdikleri Exact yöntemi kullanılmıştır. Sayısal değişkenlerin bağımsız iki grup arasındaki karşılaştırmalarında veriler normal dağılıma uyuyorsa bağımsız gruplarda t testi, veriler normal dağılıma uymuyorsa Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Normal dağılıma uygunluğu değerlendirmek için ise Shapiro-Wilk testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p<0,05$  olarak kabul edilmiştir. Analizler için SPSS v20.0 (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0; Armonk, NY, USA) paket programı kullanılmıştır.

## 4.BULGULAR

### 4.1 MAKROSKOPİK BULGULAR



Resim 16: Perforasyonun kapanmış hali

Defektin makroskopik olarak kapanması incelendiğinde, standart septal perforasyon alanı 19.642 mm<sup>2</sup> olarak ölçüldü. Dijital ortamda objektif olarak ölçülen septal perforasyonun alanının kapanmasına bakıldığında, PRP grubunda salin grubuna göre belirgin kapanma gözlemlendi(Resim 16- Resim 17),(Tablo 4, Tablo 5).



Resim 17: Kontrol grubu kapanmamış septal perforasyon

**Tablo 4: Deneý sonu perforasyon alanları**

DENEKLER							
PRP grubu mm <sup>2</sup>	A1 4.83	A2 3.22	A3 3.47	A4 2.89	A5 3.22	A6 8.66	A7 0
Salin grubu mm <sup>2</sup>	B1 10.46	B2 10.08	B3 5.81	B4 0	B5 8.24	B6 10.09	B7 14.29

**Tablo 5: Deneý sonu ortalama perforasyon alanları, küçülme miktarı mm<sup>2</sup>**

	DENEY GRUBU (n=7)	KONTROL GRUBU (n=7)	p
DENEY SONU PERFORASYON ALANI	4,839±3,475	10,464±5,812	0,048
KÜÇÜLME	14,802±3,474	9,178±5,812	0,048

#### 4.2.MİKROSKOPİK BULGULAR

Işık mikroskopunda deneý grupları (PRP,Salin) karşılaştırıldığında, PRP grubunda yara iyileşme sürecinde etkili olan;epitelizasyonun, defekt alanına doğru tamamlanarak devam ettiği, granülasyon dokusu miktarının fazla olduğu, fibroblast proliferasyonunun ve kollajen fibrillerin daha yoğun olduğu izlendi(Tablo 6).

Tablo 6: Grupların Tanımlayıcı Özelliklerine Göre Değerlendirilmesi

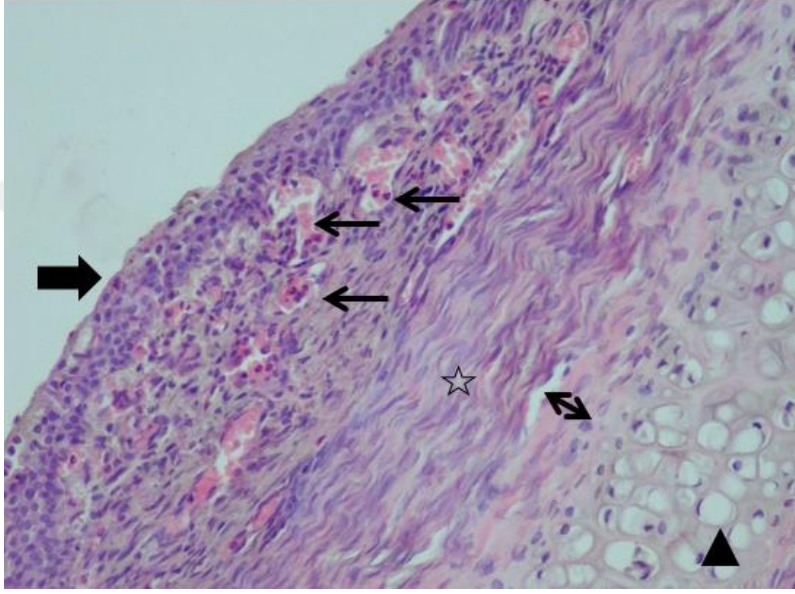
Parametre	Miktar	Çalışma grubu (n=7)	Kontrol grubu (n=7)	<sup>a</sup> p
		n	n	
Epitel Rejenerasyonu	Az miktarda var	0 (0)	4(57,1)	<b>0,021*</b>
	Orta düzeyde var	2 (28,7)	3 (42,9)	
	Yoğun var	5 (71,3)	0 (0)	
Epitel Dejenerasyonu	Hiç yok	7 (100)	4(57,1)	<b>0,192</b>
	Az miktarda var	0 (0)	3(42,9)	
Fibroblast Varlığı	Hiç yok	0 (0)	1 (14,6)	<b>0,046*</b>
	Az miktarda var	0 (0)	3 (42,7)	
	Orta düzeyde var	3 (42,7)	3 (42,7)	
	Yoğun var	4(57,1)	0 (0)	
Kollajen Varlığı	Hiç yok	0 (0)	2 (28,7)	<b>0,023*</b>
	Az miktarda var	0 (0)	3 (42,7)	
	Orta düzeyde var	3 (42,7)	2 (28,7)	
	Yoğun var	4 (57,1)	0 (0)	
Kapiller Damar Yoğunluğu	Hiç yok	0 (0)	2 (28,7)	<b>0,559</b>
	Az miktarda	0 (0)	1 (14,3)	
	Orta düzeyde	5 (71,3)	4 (57,1)	
	Yoğun	2 (28,7)	2 (28,7)	
Lökosit infiltrasyonu	Hiç yok	4 (57,1)	5 (71,3)	<b>1,000</b>
	Az miktarda var	2 (28,6)	2 (28,7)	
	Yoğun var	0 (0)	0 (0)	
Eozinofil Miktarı	Hiç yok	6 (85,6)	5 (71,3)	<b>1,000</b>
	Az miktarda var	1 (14,4)	2 (28,7)	
	Yoğun var	0 (0)	0 (0)	
Granülasyon Doku Miktarı	Hiç yok	0 (0)	1 (14,6)	<b>0,021*</b>
	Az miktarda var	0 (0)	3 (42,7)	
	Orta düzeyde var	2 (28,7)	3 (42,7)	
	Yoğun var	5 (71,3)	0 (0)	
Kıkırdak Rejenerasyonu	Hiç yok	3 (42,7)	7(100)	<b>0,070*</b>
	Az miktarda var	3 (42,7)	0 (0)	
	Orta düzeyde var	1 (14,3)	0 (0)	
	Yoğun var	0 (0)	0 (0)	
Kıkırdak Dejenerasyonu	Hiç yok	6 (85,6)	5 (71,3)	<b>1,000</b>
	Az miktarda var	1 (14,4)	2 (28,7)	
Dev Hücre	Hiç yok	7(100)	7(100)	<b>1,000</b>
	Az miktarda var	0 (0)	0 (0)	
	Yoğun var	0 (0)	0 (0)	

<sup>a</sup>Fisher exact test

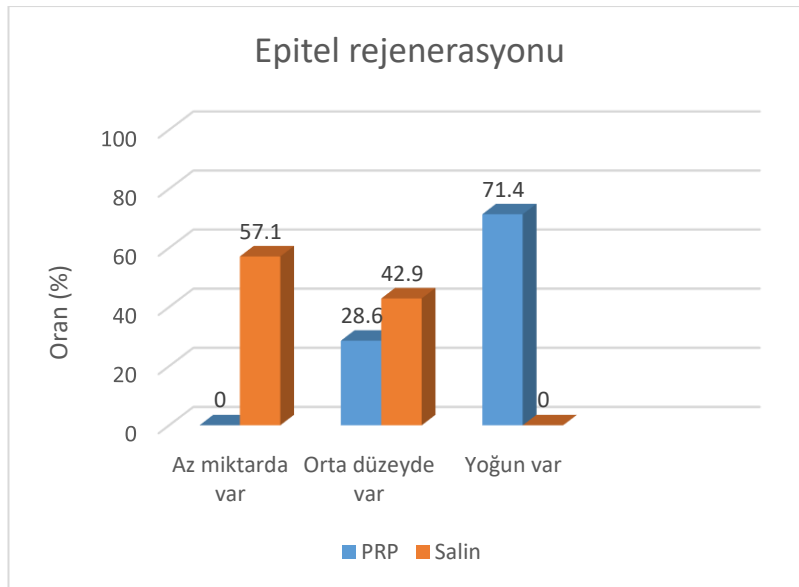
\*p<0,05

#### 4.2.1.Epitel Rejenerasyonu

Gruplar kendi aralarında farklılıkları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı gözlenmiş olup;PRP grubunda epiteldeki rejenerasyonunun yoğunluğu Salin (Kontrol) grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır( $p=0,021$ ;  $p<0,05$ ). (Resim 15)(Şekil 13)



Resim 18: Epitel rejenerasyonu, Sağa bakan kalın ok tamamlanmış epitel rejenerasyonu, sola bakan ince ok kapiller damarlar, yıldız kollojen fibriller,iki yönlü ok perikondrium, üçgen kıkırdak septum (H&E, x40)



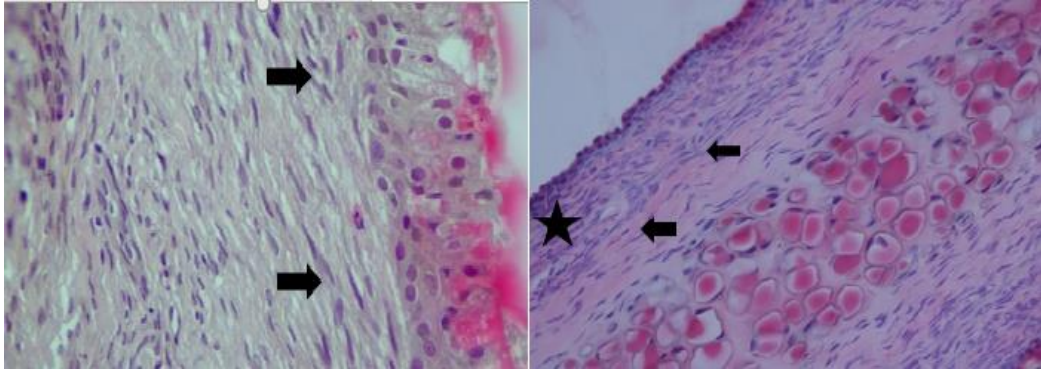
Şekil 13 : Epitel rejenerasyonunun PRP ve Salin grubuna göre dağılımları

#### 4.2.2. Epitel dejenerasyonu

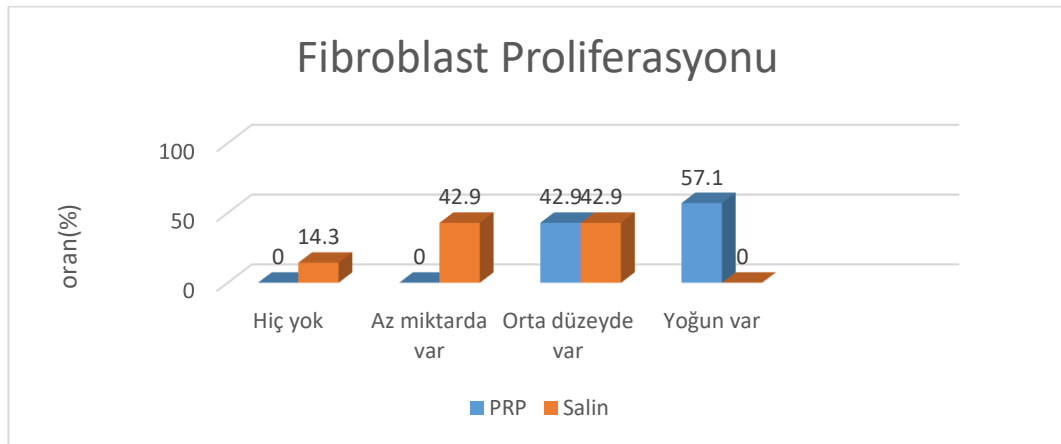
Gruplar karşılaştırıldı , aralarında anlamlı bir fark izlenmedi. Belirgin bir epitel dejenerasyonu PRP ve salin grubunda izlenmedi ( $p>0,05$ ).

#### 4.2.3. Fibroblast Proliferasyonu

Fibroblast proliferasyonuna göre gruplar değerlendirildiğinde, grupların arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Çalışma(PRP) grubunda fibroblast proliferasyon yoğunluğu Kontrol(Salin) grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p=0,046$ ;  $p<0,05$ ), (Resim 17-18), (Şekil 14).



Resim 19: Fibroblast proliferasyonu(sağa bakan siyah ok başları fibroblastlar) PRP grubu, Fibroblast proliferasyonu(sola bakan siyah ok başları fibroblastlar,yıldız perforasyon alanının iyileşme bölgesi) Salin grubu (H&E, x40)

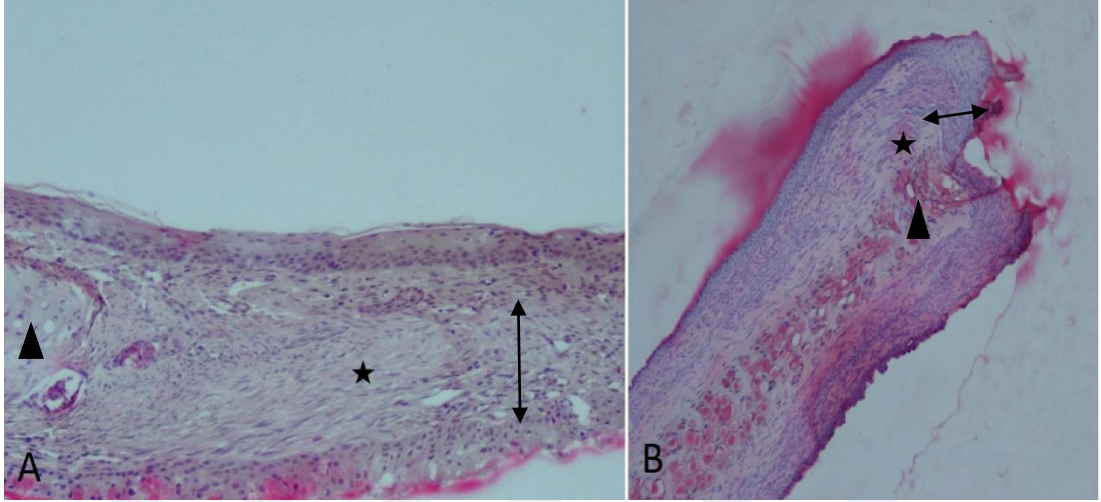


Şekil 14: Fibroblast proliferasyonunun PRP ve Salin grubuna göre dağılımları

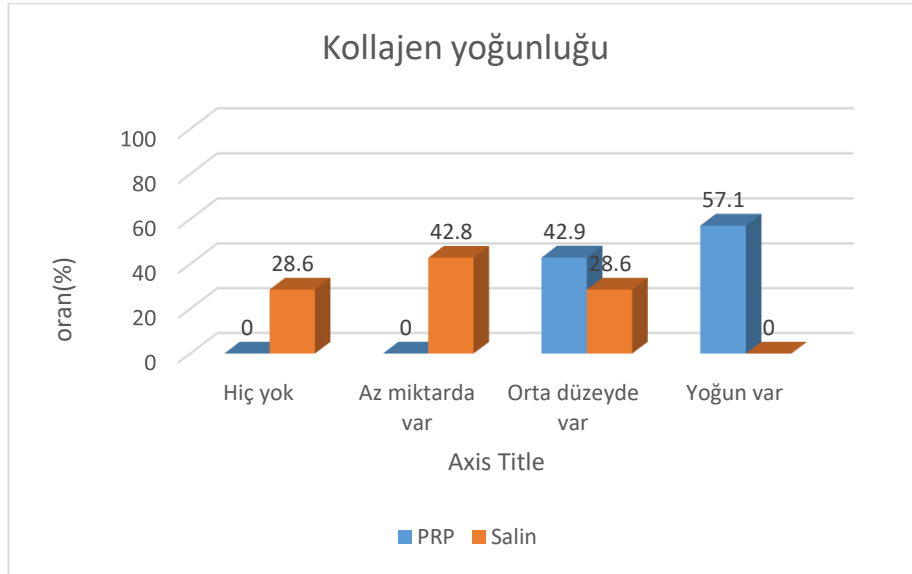


#### 4.2.4. Kollajen Miktarı

Kollajen miktarına göre gruplar değerlendirildiğinde, grupların arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Çalışma(PRP) grubunda defektin kapanma bölgesinde kollajen yoğunluğu kontrol(Salin) grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır( $p=0,021$ ) (Resim 17) (Şekil 15).



Resim 20 :Kollajen fibriller fibrozis ile beraber defekt alanını kapatmaktadır A(Çalışma grubu) kollajen yaygın bir şekilde mevcutken, B(Kontrol grubu) kollajen miktarı sınırlı kalmıştır. (Yıldız simgesi kollajen, üçgen kıkırdak septum, iki yönlü ok granülasyon dokusu)(H&E, x10)

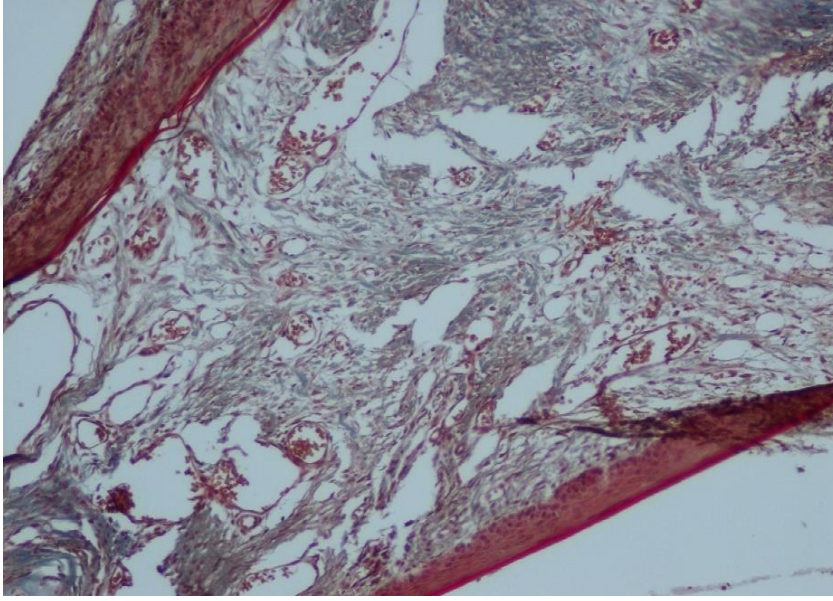


Şekil 15: Kollajen yoğunluğunun PRP ve Salin grubuna göre dağılımları

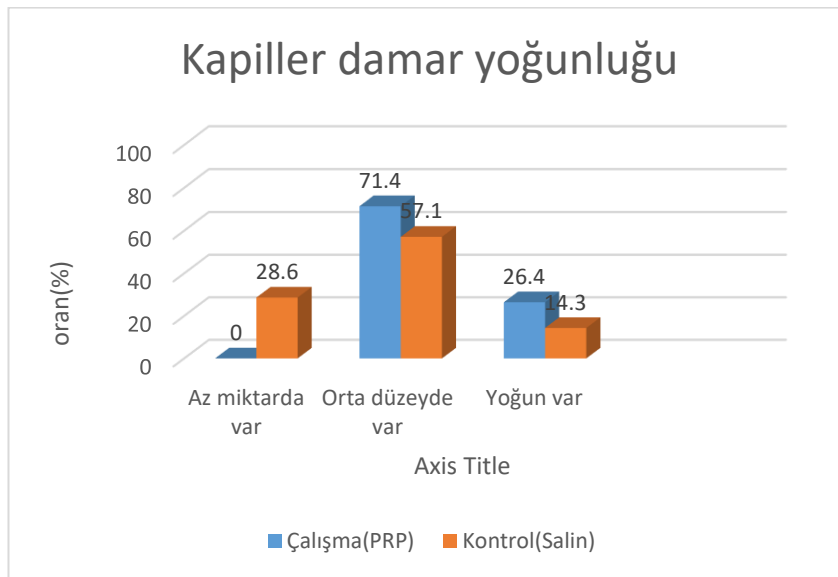


#### 4.2.4. Kapiller damarların yoğunluğu

Kapiller damar yoğunluğu, eozinofil ve akut iltihap hücresi miktarı göre gruplar değerlendirildiğinde, grupların arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Şekil 16),(Resim 18 ), (Kapiller damarların yoğunluğu ( $p>0,05$ ), lökosit infiltrasyonu ( $p>0,05$ ), Eozinofil miktarı ( $p>0,05$ )).



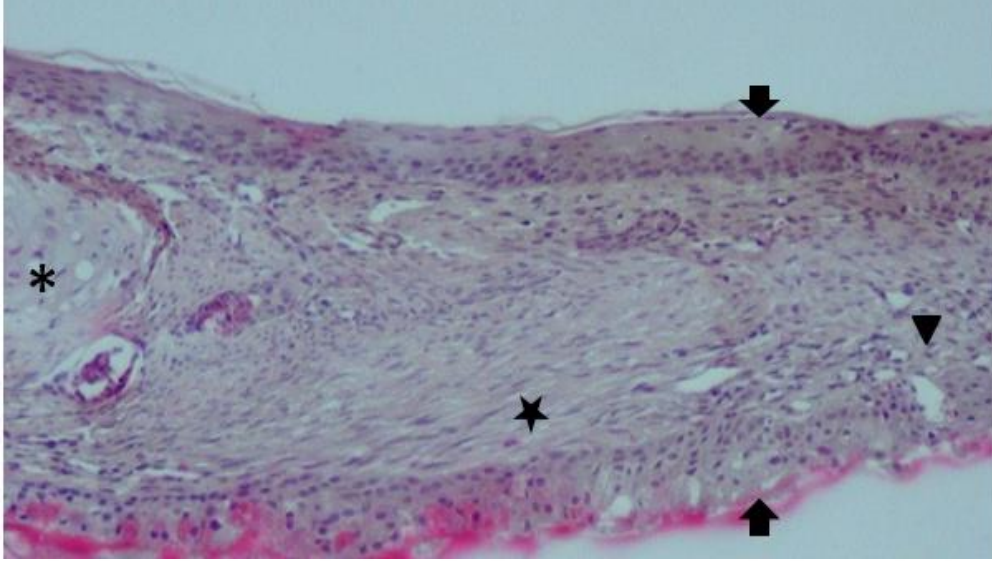
Resim 21 : PRP grubunda kapanmış perforasyon alanında artmış kapiller damarlar,(Masson-Trikrom  $\times 10$ )



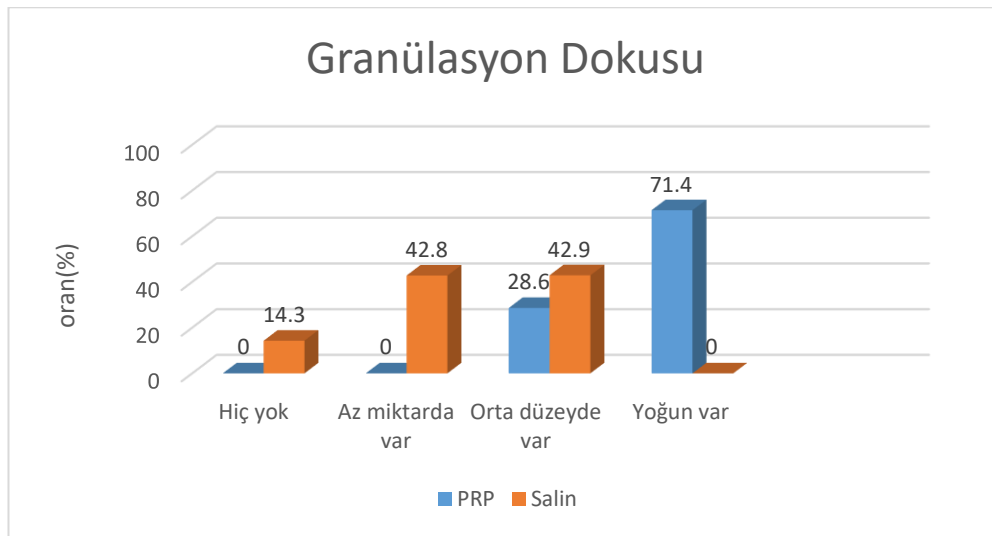
Şekil 16: Kapiller damar yoğunluğunun PRP ve Salin grubuna göre dağılımları

#### 4.2.5. Granülasyon Dokusu

Granülasyon okusuna göre gruplar değerlendirildiğinde, grupların arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. PRP grubunda defektin kapanma bölgesinde granülasyon dokusu Kontrol(Salin) grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır.( $p=0,021$ ) (Resim 19) (Şekil 17)



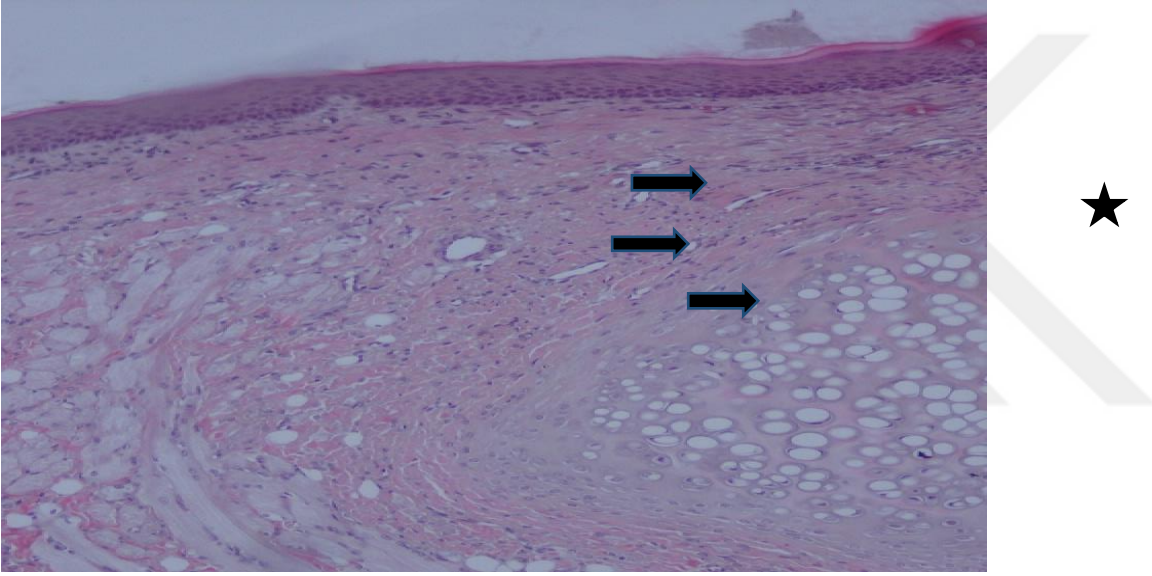
Resim 22: Yara iyileşme sürecinde, perforasyon alanında Granülasyon dokusunun defekt alanını kapatarak fibrozis ile iyileşerek epitelizasyonunun tamamlanması (yıldız fibrzois, iki yöne bakan ok tamamlanmış epitelizasyon,üçgen granülasyon doku formasyonu)(H&E, x10)



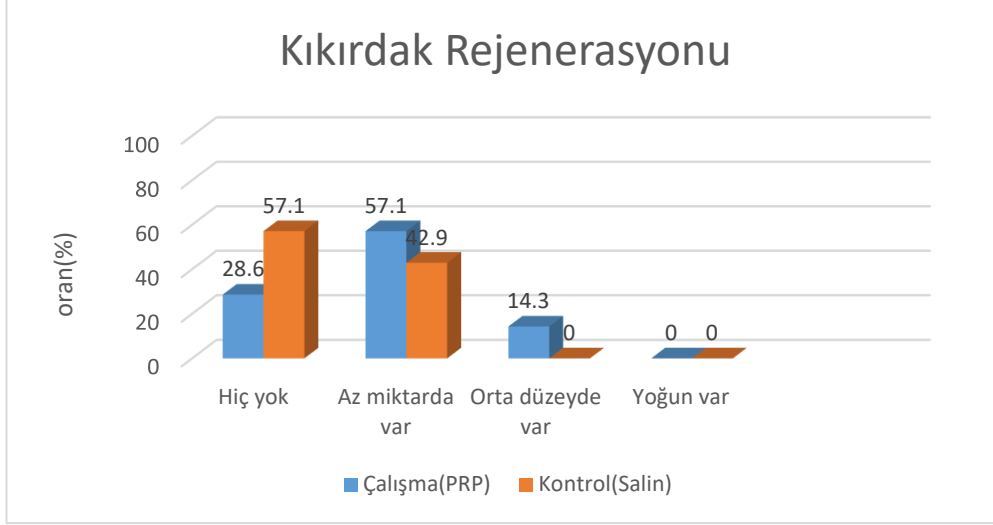
Şekil 17: Granülasyon dokusunun PRP ve Salin grubuna göre dağılımları

#### 4.2.6. Kıkırdak rejenerasyonu

Gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmedi, belirgin kıkırdak rejenerasyonu gözlemlenmedi. PRP grubunda daha belirgin olmak üzere hafif düzeyde kıkırdak rejenerasyonu görüldü ( $p>0,05$ )(Resim 20)(Şekil 18).



Resim 23: Kıkırdak rejenerasyonu defekt bölgesi yönünde proliferasyonu (sağa bakan siyah oklar prolifer olmuş kondrositler, yıldız simgesi kıkırdak septum) (H&E, x40)

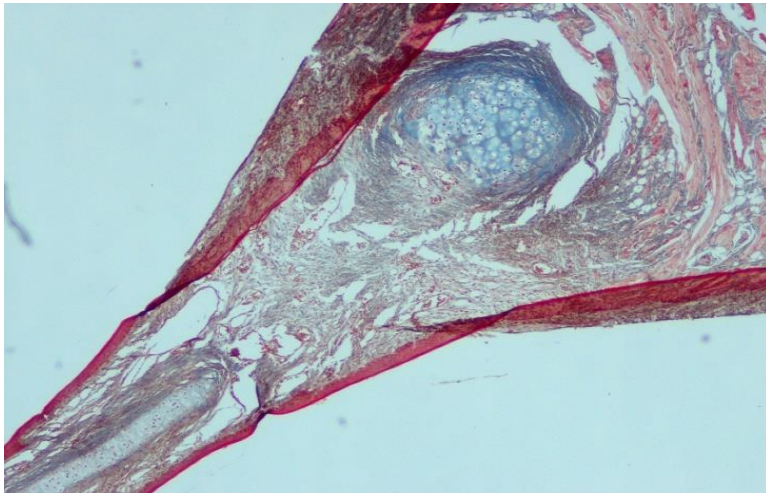


Şekil 18: Kıkırdak rejenerasyonunun PRP ve Salin grubuna göre dağılımları

#### 4.2.6. Kıkırdak Dejenerasyonu

Gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmedi, belirgin epitel dejenerasyonu her iki grupta da gözlemlenmedi. ( $p > 0,05$ ).

Yaptığımız çalışmanın bulguları mikroskopik düzeyde karşılaştırıldığında yara iyileşmesinde her iki grupta da iyileşmenin basamakları olsa da; defektin kapanmasında granülasyon zemininde epitelizasyon ve fibrozisin ilerlediği görüldü. PRP'nin, saline (serum fizyolojik) kıyasla defektin kapanmasını ve yara iyileşmesi sürecini hızlandırdığı görüldü. (Resim 21,22)



Resim 24: Tamamen kapanmış septal perforasyonun histolojik kesiti (Masson Trikrom x4)



Resim 25: Tamamen kapanmış septal perforasyon, anterior rinoskopik bakı kırmızı ok kapanmış perforasyonun ön sınırı

## 5.TARTIŞMA

Solunum sisteminin giriş bölümü olan burunda, nazal septum solunum yolunun hava akımının dağılımında yeri büyüktür. Septuma yapılan girişimsel işlemler (kanama kontrolü, endoskopik tümör rezeksiyonları, burun içi tamponlar) sonrasında, travma, enflamatuvar (Sarkoidoz, churg- strasus, wegener granülamatozu, lupus )enfeksiyöz hastalıklar (İnvazif fungal enfeksiyonlar, septal abse, tüberküloz, sifiliz inhaler kullanımı yada malignitelerde(Lenfoma) yada burun tıkanıklığı nedeni ile yapılan septoplasti sonrasında septal perforasyon gelişebilmektedir.

Septoplastide perikondriumda yada periostiumda karşılıklı yırtıklar meydana geldiğinde daha sık olabilmektedir. Quinn ve ark. na göre septoplasti sonrasında % 0.5- 3.1 oranında septum perforasyonu geliştiği bildirilmiştir. Legge ve ark. na göre burun içi steroid ve vazokonstrüktör sprelerde perforasyona neden olduğu bildirilmiştir.



Septal perforasyonda türbülant hava akımı laminar hava akımına döndüğünde, akıma bağlı hastada subjektif burun tıkanıklıkları ya da spontan ısıklık sesi olabilmektedir. Yine hava akımındaki değişikliklerde epistaksis, kabuklanma, mukozada kuruluk, drenaj bozukluğuna bağlı kronik sinüzit gelişebilir.

Septal perforasyonda 3 farklı tedavi düşünülebilir; konservatif tedavi, protez uygulamaları ve cerrahidir. Hastada semptom yoksa herhangi bir tedavi düşünülmez. Hastanın semptomları hafif ise serum fizyolojik içeren burun spreyleri, nemlendiriciler, irrigasyon solüsyonları, antibiyotikli kremler medikal tedavilerde düşünülebilir. Bu tedavilerle mukoza nemlendirilir, mukozada kabuklanma ve bölgesel inflamasyon azaltılır. Kısacası bu tedavilerde perforasyonun kapanmasından çok hastada oluşturduğu semptomların ortadan kaldırılması hedeflenmektedir (Kridel 2004).

Septal perforasyonun asıl tedavisi cerrahidir. Başlıca cerrahi yöntemleri, İki taraflı septal mukozal flepler ile yapılan interpozisyonel bağ dokusu grefti ile onarım, Defekte greft konulmadan her iki tarafın septum mukozasının grefti ile onarım, Unilateral septum mukoza grefti ile beraber interpozisyonel greftin bulunduğu ya da bulunmadığı onarım, Nazolabial ve bukkal mukozadan oluşturulan fleplerdir. Hastanın perforasyon çapı 1,5 cm' den küçük ise ön planda mukozal flepler düşünülürken; 1,5 cm' den büyük perforasyonlarda septal buton düşünülür (Younger R 1985). Cerrahi yöntemlere rağmen septal perforasyonun cerrahi onarımı yine de yüz güldürücü değildir. Bu yüzden öncelikle septal perforasyonun yara iyileşmesi döneminin en başında önleyici müdahalelerin düşünülmesi daha uygun yaklaşım olacaktır.

Septum perforasyon sonrasında septumun rekonstrüksiyonu için çok sayıda yayın bulunmaktadır. Perforasyon onarımı ile ilgili yayınların çoğu klinik çalışma olup çalışmaların içeriğinde cerrahi yaklaşım teknikleri, rotasyon flepleri, ilerletme flepleri ve interpozisyonel greftler üzerinedir.

Özdilek ve arkadaşlarının (2020) yaptığı 17 hastanın dahil edildiği retrospektif çalışmada septal perforasyon nedeniyle endoskopik olarak fasya lata grefti ile perforasyonun tüm kenarları kaldırıldıktan sonra timpanoplasti şeklinde yerleştirilip implantasyon yatağı hazırlanmıştır. Hastalar ortalama 15 ay (2-36

ay) takip edildikten sonra 17 hastanın 15'inde perforasyonun tamamen kapandığı bildirilmiştir.

Hancı ve arkadaşlarının (2020) yaptıkları çalışmada ise iki taraflı mukoperikondriyal fleplerle interpozisyon grefti olarak kostal kıkırdak ve kostal perikondrium sandviç grefti kullanmışlardır. On dört hastaya septal perforasyon onarımı yapılmıştır. Ameliyatlarda açık teknik septoplasti tekniği uygulanmış olup mukozadan 2 mm kalınlığında eksizyon yapıp iki taraflı mukoperikondriyal flep kaldırılmıştır. Daha sonra kaburgadan kostal kıkırdak ve kostal perikondrium alınarak kıkırdak 2 mm kalınlık ve perforasyon boyutundan 1 cm daha geniş olan daha küçük bir parçaya bölünmüştür. Hazırlanan kıkırdak, sandviç grefti oluşturmak için perikondrium ile sarılarından sonra greft yerleştirilmiştir. Hastaların 9 aylık takip sonrasında 14 perforasyondan 11'i tamamen kapandığı bildirilmiştir.

Pendolino ve arkadaşları (2020) ise büyük septal perforasyonların onarımı için açık teknik septoplasti yaklaşımıyla alt konkayda içeren tek taraflı mukoperiostal/mukoperikondriyal fleple birlikte kontralateral bölgeye underlay teknik ile ksenogreft olarak hücre barındırmayan domuz bağırsağı yerleştirilerek perforasyonun kapatıldığını bildirmişlerdir. Bu tekniğin avantajı, flebin karşı tarafının mukoperikondriyumunu korunup, revizyon cerrahisi gerektiğinde tekrar flep olarak kullanılabilmesi bildirilmiştir.

Morse ve ark. nın (2019) yaptıkları çalışmada ise polidiakson plakalarla temporoparietal fasyadan alınan greftin kullanıldığı hastalar retrospektif olarak incelenmiştir. Fasya ile beraber kullanılan polidiaksonun nazal septal perforasyonun (NSP) onarımında etkili olduğu, burun tıkanıklığı semptomları olan hastaların NOSE (Nasal Obstruction Symptom Evaluation) skalası ile değerlendirilmiş, semptomlarının gerilediği görülmüştür (P=0,004).

Bu çalışmalar, perforasyon onarımında greft kullanılması cerrahi girişim gerektirdiği için buna bağlı komplikasyon riskini ve maliyeti yükselten bir durumdur.

Septal perforasyon onarımında yara iyileşmesi sürecindeki mekanizmalarla, mukozanın ve kıkırdak yapının birbirlerini tamamlaması amaçlanmaktadır. Literatür incelendiğinde septumda deneysel olarak oluşturulan nazal septum perforasyon

sonrasında otolog greft yada flep kullanılmadan farklı materyallerle yara iyileşmesi sürecindeki basamakların tamamlanmasına yönelik çalışmalar yapılmıştır

Martinez ve arkadaşları (2010) tavşanlarda tam kat mukoza ve kıkırdak 7 mm çıkarılıp sonrasında defekt alanını bakteriyal selülozu fibrin glue kullanarak kapatmışlar. Kontrol grubunda perforasyon oluşturulup herhangi materyal kullanmamışlar. Yapılan deneysel çalışmada tavşanlar 60 gün sonra sakrifiye edilmiştir. Kontrol grubunda septum perforasyonunun devam ettiği, çalışma grubunda ise septal perforasyon tavşanların yaklaşık %50' sinde kapandığı gözlemlenmiştir. Çalışmada grupların arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığını, denek sayısının fazla olmamasına bağlamışlardır.

Kim ve arkadaşları (2020) tavşanlarda yaptıkları deneysel çalışmada septal perforasyon oluşumunun önlenmesi için domuz trakeasından elde edilen asellüler yama kullanmışlardır. Çalışmaya 36 tavşan dahil edilip eşit sayıda 3 ayrı grup oluşturulmuştur. Bütün deneklere eksternal yaklaşımla nazal septum ortaya konulduktan sonra, standard 8 mm çapında sirküler bilateral mukozal defekt oluşturup kıkırdak doku bırakılmıştır. Kontrol grubuna herhangi işlem yapılmazken, diğer grupları tek taraflı ve iki taraflı asellüler yama uygulanmasına göre ayırmıştır. Denekler 8 haftalık takip süreci sonrasında sakrifiye edilmiştir. Kontrol grubunda 12 tavşandan 5 tanesinde septal perforasyon oluşurken, tek taraflı asellüler yama uygulanan grupta 1 adet ve iki taraflı grupta ise septal perforasyon oluşmadığı bildirilmiştir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, deney grupları önemli ölçüde farklı mukozal ve kıkırdak rejenerasyonu olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda herhangi materyal kullanılmadı ve eksternal cerrahi yaklaşım ile onarım yapılmadı. Bu yönüyle hem maliyet hem komplikasyon açısından perforasyon alanına PRP kullanımının avantaj sağladığını düşünüyoruz. Yine bizim çalışmamızda iki taraflı mukoza ve kıkırdak rezeksiyonu ile beraber sirküler 5 mm çapında perforasyon oluşturulup deney süresi 15 gün olmasına rağmen septal perforasyon alanında anlamlı düzeyde ( $p < 0,05$ ) küçülme olup çalışma grubundan 1 denekte perforasyonun tamamen kapandığı gözlemlenmiştir. Bu yönüyle PRP' nin hem septal perforasyon tedavisinde hem de septal perforasyon oluşumunun önlenmesinde kullanılabileceğini düşünmekteyiz.



Yine literatürde septal perforasyon onarımında, deneysel olarak otolog greftlerle beraber sentetik materyaller kullanılarak yara iyileşmesi sürecindeki mekanizmalarla, mukozanın ve kıkırdak yapının birbirlerini tamamlamasıyla septal perforasyona etkisi araştırılmıştır.

Yıldırım ve arkadaşları (2011), yaptıkları deneysel çalışmada fasya lata ile kaplanmış HDPP (Yüksek yoğunluklu gözenekli polietilen) alloplastik implantın tavşanlarda oluşturulan septum perforasyonundaki etkisini değerlendirilmiştir. Çalışma grubuna HDPP ile beraber fasya lata yerleştirilirken, kontrol grubuna HDPP, fasyalata grefti alınmadan yerleştirilmiştir. Fasya lata kullanılan grupta septum perforasyonunun %90 oranında kapandığı, fasya lata kullanılmadan HDPP kullanılan grupta ise %40 oranında kapandığı bildirdiler.

Bu çalışmalar, perforasyon onarımında greft kullanılması cerrahi girişim gerektirdiği için buna bağlı komplikasyon riskini ve maliyeti yükselten bir durumdur.

Flep ve greftler ile mukoza, interpozisyonel greftlerle kıkırdak bütünlüğü sağlanmaktadır. Otojen greftlerin kısa zamanda rezorbe olabilmeleri, allojen materyallerin rezorbe olamama durumu bu yöntemlerin dezavantajlarıdır. Bu durumda büyüme hormonlarını içeren faktörlerin defektin bulunduğu bölgede yer almasını sağlayan uygulamaların rekonstrüksiyon işlemine dahil olması gerekmektedir.

Cerrahi yöntemlere rağmen septal perforasyonun cerrahi onarımı yine de yüz güldürücü değildir. Bu yüzden öncelikle septal perforasyonun yara iyileşmesi döneminin en başında önleyici müdahalelerin düşünülmesi daha uygun yaklaşım olacaktır (Younger 1985).

PRP (Trombositten zengin plazma) bu noktada yüksek oranda büyüme faktörleri içerdiğinden akla gelmektedir. Kanda bulunan bazal seviyeden çok daha yüksek düzeyde trombosit bulunduran otolog plazma içeriğidir. (Pietrzak 2005, Eppley et al. 2006, Marx 2004).

Plazma içerisinde bulunan trombositler diğer kan elemanlarından ayrıştırılarak konsantre edilir. Kanda bulunan trombosit sayısı 150.000- 400.000/mm<sup>3</sup> iken PRP'

de bulunan trombosit sayısı 1.000.000 /mm<sup>3</sup> tür.( Pietrzak 2005, Eppley et al. 2006, Marx 2004).

Trombositlerdeki en önemli özellik yara iyileşmesi ve hemostaz üzerinedir.PRP içeriğinde bulunan yoğun büyüme faktörleri içerdiği trombosit kaynaklıdır.PRP' de bulunan başlıca büyüme faktörleri EGF(Epidermal Büyüme Faktörü),IGF(İnsüline Benzer Büyüme Faktörü), VEGF(Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü), PDGF(Trombosit Benzeri Büyüme Faktörü) olup birbirleriyle sinerjistik etki oluşturarak PRP' nin etkinliğini artırmaktadır (Haynesworth 2006).

FESS, vokal kord cerrahileri ve atrofik rinit tedavisinde PRP'nin uygulanması, nazal mukozanın iyileşmesi üzerine sonuçları gelecek vadeden sonuçlarla birlikte dir. Timpanoplastilerde greftin adezyonunu hızlandırıp medializasyon yada lateralizasyon riskini azaltmaktadır. (Stavrakas2016).

Yıldırım ve arkadaşları (2020) yaptıkları deneysel çalışmada, Endoskopik cerrahiler sonrasında submukozal PRP enjeksiyonunun yara iyileşmesi üzerine etkilerini araştırmışlardır.Çalışmaya 24 yeni zellanda tavşanı dâhil edilip 3 ayrı grup oluşturulmuştur. Tüm gruplarda ventral konkadan 3 mm punch ile mukozal hasar oluşturmuşlardır. Gruplardan ilk gruba submukozal PRP, ikinci gruba 0,9 % salin, üçüncü gruba ise herhangi bir işlem yapılmayıp 14 gün sonrasında tavşanlar sakrifiye edilip bütün grupların mukozalarından histopatolojik inceleme ve hidroksiprolin ölçümleri yapılmıştır.PRP grubunda hidroksiprolin düzeyleri serum fizyolojik ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu (p <0.05).PRP grubunda goblet hücreleri nötrofiller ve kollajen yoğunluğu kontrol grubuna göre düşük(p <0.05), PRP grubunda siliyer ve goblet hücre sayısı ve kollajen yoğunluğu salin grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p <0.05). Bu durum PRP enjeksiyonuyla yara iyileşmesinde inflamasyon ve proliferasyon fazının tamamlanmaya başlayıp daha erken matürasyon fazına geçildiğini, bizim yaptığımız çalışmada olduğu gibi PRP enjeksiyonuyla yara iyileşmesi sürecini hızlandırdığını göstermektedir.Çalışmanın sonuçları da PRP'nin burun mukozası üzerindeki olumlu etkilerini göstermiştir. Bu sonuçlara göre, hasarlı burun mukozasına PRPuygulanması, mukus yumuşatıcı,antiinflamatuvar ve sineşi oluşmasını azaltıcı etkiler göstermiştir. Bu yüzden endonazal cerrahiler sonrasında uygulanan

submukozal PRP enjeksiyonu,mukozaliyileşme süreci ve burun fizyolojisini korumak için etkili bir uygulama olduğu bildirilmiştir.

Friji ve arkadaşları (2014), PRP ve yağ'ın otolog greft olarak atrofik rinit tedavisinde kullanmışlardır. Çalışmaya 5 hasta dâhil edilmiştir. Hastaların nazal kavitede konkalara, burun tabanına ve septuma yağ aspiratı ile beraber PRP uygulamışlardır. Hastaların tümünde semptomlarının gerilediği, muayenede mukozal parlaklığın arttığını ve atrofik rinit bulgularının kalmadığını bildirmişlerdir. Hastalarda sinonazal sonuç testinin düzeldiği, mukosilyer klirens sürelerinde belirgin azalma gözlemlendiği bildirilmiştir. (Stavrakas 2016)

Yara iyileşme süreci tamamlanan kalıcı septum perforasyonlarında, iyileşme dokusu yerini skatris dokusu ve fibrozise bırakır. Bizim çalışmamızda burun içine uygulanan PRP' nin yara iyileşme sürecinin başladığı yada devam ettiği operasyon sürecinde ve operasyon sonrası erken dönemdeki septum perforasyonunun kalıcı hale gelmesini engellemeyi amaçladık. Yine kalıcı perforasyon cerrahilerinde, greft ve flepler ile onarımı esnasında septuma uygulanan PRP'nin ameliyattaki başarı ihtimalini artırdığına inanmaktayız. Ayrıca kalıcı septum perforasyonlarının, skatrise epitel kenarları deepitelize edilip kanlanması artarak canlandırılması sonrasında uygulanacak PRP ile septum perforasyon onarımının mümkün olabileceği kanısındayız.

Çakan ve arkadaşları (2019) yaptıkları çalışmada çalışmada, kurkuminin tavşanlarda oluşturulan septal perforasyon modelinde, septum perforasyonuna etkisine ve mukozadaki yara iyileşmesine bakılmıştır. Deneyde kullan Tavşanlara 5 mm çapında perforasyon oluşturulduktan sonra, Çalışma grubuna hergün topikal kurkumin hazırlanıp perforasyon alanına eriyebilir tamponla uygulanmıştır, kontrol grubuna ise serum fizyolojik ile beraber eriyebilir tampon 10 gün boyunca uygulanmıştır. Deney sonunda çalışma grubundaki bütün tavşanların septum perforasyonları kapanırken kontrol grubundaki 7 tavşandan 5 tanesinin septum perforasyonu kapanmıştır. Yapılan istatistiksel analizde defektin kapanma sonuçları istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirilmiştir. Bu durum yara iyileşme sürecinin lokal ve sistemik faktörlere göre değişmesine ve 40 güne kadar sürebileceğine bağlanmıştır.

Bizim çalışmamızda septumda tam kat kırık ve mukozayı içeren standart sirküler 5 mm çapında rezeksiyon sonrasında defektin alanı objektif olarak ölçüm yapıldı. Sonrasında 15 gün, gün aşırı PRP uygulanıp septum kırıkta deney sonunda total rezeke edilip aynı mesafeden çekilen fotoğraflama yöntemi sonrası, fotoğraf analiz programı ile alan ölçümü yapılarak karşılaştırılmış olup, PRP uygulanan grupta belirgin düzeyde alansal olarak defektin kapandığı gözlemlenmiştir (p=0,048). Yine bizim çalışmamızda mukoza ve kırık yapıların bütünlüğünü oluşturmak greft yada için de deneysel çalışmalar yapılmıştır. Yine yaptığımız çalışmada, PRP grubunda perforasyon alanları belirgin olarak küçülse de tam kat rezeksiyon sonrası 7 tavşanın septum perforasyonunun 15 gün sonrasında 1 tanesinin tamamen kapanmıştır. Bu durum yara iyileşme sürecinin ortalama lokal yada sistemik faktörlere bağlı olarak 6 haftaya kadar sürmesine bağlandı.

Deney süresinin uzun tutulmamasının en önemli nedeni yara iyileşme sürecindeki hemostaz, inflamasyon ve özellikle proliferasyon döneminin izleminin yapılamayacağı; buna bağlı olarak kullanılan materyallerin, gruplar yara iyileşmesinin matürasyon fazında olacağından iyileşme üzerine etkisi karşılaştırılmazdı. Bu yüzden deney süresinin uzatılmaması uygun görüldü.

PRP uygulamasının epitelizasyonu, hücre rejenerasyonunu, kollajen sentezi ve yeniden şekillenmesi sağlayarak iyileşme sürecini uyardığı saptanmıştır. Yaptığımız çalışmada, epitel rejenerasyonu çalışma (PRP) grubu ile kontrol (Salin) grubu karşılaştırıldığında, Çalışma grubunun epitel rejenerasyonu anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p=0,021; p<0,05). Bu durumu PRP' nin yara iyileşme sürecindeki proliferasyon fazındaki etkilerinin sağladığı düşünülebilir (Kimura et al. 2005).

Çalışmamızda kollajen miktarı, fibroblast yoğunluğu ve granülasyon dokusu miktarına göre gruplar değerlendirildiğinde, her üçünde de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. PRP grubunda defektin kapanma bölgesinde granülasyon dokusu, kollajen ve fibroblast yoğunluğu Salin grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır; Granülasyon dokusu (p=0,021; p<0,05), kollajen miktarı (p=0,023; p<0,05) Fibroblast proliferasyonu (p=0,046; p<0,05). PRP grubunda kollajen miktarının anlamlı düzeyde yüksek çıkması granülasyon dokusunun olgunlaştığının ve iyileşme sürecinin fazlarının daha erken

tamamlandığının göstergesidir. Bu fazların kalitesi, hızı, üretilen matriks miktarı yara skarının oluşumunu doğrudan etkiler.(Kaya E, 2005)

PRP grubundaki granülasyon dokusunun ve fibroblast proliferasyonunun miktarının anlamlı düzeyde yüksek çıkması ise; PRP' nin yara iyileşme sürecindeki proliferatif faza olan etkisiyle açıklanılabilir.

Çalışmamızda kapiller damar yoğunluğu ve kıkırdak rejenerasyonu her iki grup birbirleriyle karşılaştırıldığında PRP grubunda hem rejenerasyon miktarı hem de kapiller damar yoğunluğu daha yüksek olsada istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı ( $p>0,05$ ). Bu durumu, PRP' nin rejeneratif, proliferatif ve proanjiojenik özellikleri olsa da, denek sayısının kısıtlı olmasıyla açıklayabiliriz.

Çalışmamızda dev hücrelerin varlığına rastlanılmamış olup eozinofil miktarında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir( $p>0,05$ ). Bu durum PRP'nin herhangi yabancı cisim reaksiyonu ve otolog kan ürünü olduğundan allerjen etkisi olmadığını göstergesi olarak düşünülebilir.

Çalışmamız, PRP uygulamasının oluşturulan septum perforasyonunda yara iyileşmesine etkisi, histopatolojik olarak değerlendirildiğinde yara iyileşmesini hızlandırdığını göstermiştir.

Literatüre bakıldığında septum perforasyonu ve yara iyileşmesi üzerine birçok çalışma ile karşılaştırılmasına rağmen PRP' nin septum perforasyonu ve septum mukozasına etkisini gösteren çalışmaya rastlamadık. Gelecekteki yapılacak çalışmalar için çalışmamız bu yönüyle yol gösterici olacaktır. Bu yönüyle PRP' nin septum perforasyon onarımı üzerine olumlu etkisini, daha fazla denek ve daha çok klinik çalışma yapılması gerektiği görüşündeyiz.



## 6.SONUÇ

PRP' nin yara iyileşme mekanizmaları üzerinden nazal septuma yönelik cerrahi esnasında yada cerrahi sonrasında oluşabilecek septum perforasyonlarının önüne geçilmesi ve tamirinde, kolaylıkla uygulanabilir otolog kan ürünü olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Deneysel çalışmamız literatürde, PRP' nin septum perforasyonu ve septum mukozasında yara iyileşmesi üzerine etkisini bir ilk olarak gözlemledik. Gelecekteki yapılacak çalışmalar için çalışmamız bu yönüyle yol gösterici olacaktır. Elde ettiğimiz veriler ile PRP' nin, septum perforasyon onarımı üzerine etkisini daha fazla denek ve daha çok klinik çalışma gerektiği düşüncesindeyiz.



## 7.KAYNAKLAR

- André, R. F., Lohuis, P. J., & Vuyk, H. D. (2006). Nasal septum perforation repair using differently designed, bilateral intranasal flaps, with nonopposing suture lines. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery*, 59(8), 829–834
- Andreasson, K. I., Savonenko, A., Vidensky, S., Goellner, J. J., Zhang, Y., Shaffer, A., Kaufmann, W. E., Worley, P. F., Isakson, P., & Markowska, A. L. (2001). Age-dependent cognitive deficits and neuronal apoptosis in cyclooxygenase-2 transgenic mice. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 21(20), 8198–8209.
- Anitua E. (1999). Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. *The International journal of oral & maxillofacial implants*, 14(4), 529–535.
- Arıkan O. (2004) Paranasal sinüslerin anatomisi ve fizyolojisi In: Koç C. *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi*. Ankara, Güneş Kitapevi, 427-439;.
- Arıkan OK. Paranasal sinüslerin anatomisi ve fizyolojisi. (2013) Editör: Koç C., *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi 2*. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; p.379-90.
- Aspenberg, P., & Virchenko, O. (2004). Platelet concentrate injection improves Achilles tendon repair in rats. *Acta orthopaedica Scandinavica*, 75(1), 93–99.
- Beeson, W.H. (1987) The Nasal Septum. *Otolaryngologic Clinics of North America* 20(4): p.743-767.
- Bhanot, S., & Alex, J. C. (2002). Current applications of platelet gels in facial plastic surgery. *Facial plastic surgery: FPS*, 18(1), 27–33.
- Bianco, P., Robey, P. G., & Simmons, P. J. (2008). Mesenchymal stem cells: revisiting history, concepts, and assays. *Cell stem cell*, 2(4), 313–319.



- Bolger WE. Paranasal Sinüslerin Anatomisi.(2003) Kennedy DW, Bolger WE, Zinreich SJ, editors. Sinüs Hastalıkları. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; p.1-11.
- Bose, B., & Balzarini, M. A. (2002). Bone graft gel: autologous growth factors used with autograft bone for lumbar spine fusions. *Advances in therapy*, 19(4), 170–175.
- Bozkırlı FBA. (2012) Rat İskemik Yara Modelinde Topikal Clinoptilolite Zeolit Kullanımının Yara İyileşmesi Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi, Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıpta Uzmanlık Tezi, 111 sayfa, Ankara, (Prof. Dr. OsmanLatifoğlu).
- Brain D. (1997) The nasal septum. In: Kerr AG (Ed). *Scott Brown's Otolaryngology*. Oxford, Butterworth-Heinemann.4(11):1-27.
- Broms, P., Ivarsson, A., & Jonson, B. (1982). Rhinomanometry. I. Simple equipment. *Acta oto-laryngologica*, 93(5-6), 455–460.
- Byron J. Bailey & Jonas T.Johnson Baş & Boyun Cerrahisi(2011)- Otolaringoloji p 307
- Carter, C. A., Jolly, D. G., Worden, C. E., Sr, Hendren, D. G., & Kane, C. J. (2003). Platelet-rich plasma gel promotes differentiation and regeneration during equine wound healing. *Experimental and molecular pathology*, 74(3), 244–255.
- Chang, Y., Li, J., Chen, Y., Wei, L., Yang, X., Shi, Y., & Liang, X. (2015). Autologous platelet-rich plasma promotes endometrial growth and improves pregnancy outcome during in vitro fertilization. *International journal of clinical and experimental medicine*, 8(1), 1286–1290.
- Cologlu, H., Uysal, A., Kocer, U., Kankaya, Y., Oruc, M., & Uysal, S. (2006). Rhinoplasty model in rabbit. *Plastic and reconstructive surgery*, 117(6), 1851–1859.
- Crovetti G, Martinelli G, Issi M, Barone M, Guizzardi M, Campanati B, Moroni M, Carabelli A. (2004) Platelet gel for healing cutaneous chronic wounds. *Transfus Apher Sci*. 30(2):145–51

- Çakan, D., Aydın, S., Demir, G., & Başak, K. (2019). The effect of curcumin on healing in an animal nasal septal perforation model. *The Laryngoscope*, 129(10), E349–E354.
- Della Valle, A., Sammartino, G., Marenzi, G., Tia, M., Espedito di Lauro, A., Ferrari, F., & Lo Muzio, L. (2003). Prevention of postoperative bleeding in anticoagulated patients undergoing oral surgery: use of platelet-rich plasma gel. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 61(11), 1275–1278.
- DelRossi, A. J., Cernaianu, A. C., Vertrees, R. A., Wacker, C. J., Fuller, S. J., Cilley, J. H., Jr, & Baldino, W. A. (1990). Platelet-rich plasma reduces postoperative blood loss after cardiopulmonary bypass. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 100(2), 281–286.
- Doty, R. L., Deems, D. A., & Stellar, S. (1988). Olfactory dysfunction in parkinsonism: a general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage, or disease duration. *Neurology*, 38(8), 1237–1244.
- Ducic, Y., & Hilger, P. A. (1999). Surgical correction of the deviated septum. *Facial plastic surgery clinics of north america*, 7, 319-332.
- Engin, A. (2004) Yara iyileşmesi. Temel Cerrahi. . 3. ed. p494-508. p. 494-508. Güneş Kitabevi, Ankara.
- Eppley, B. L., Pietrzak, W. S., & Blanton, M. (2006). Platelet-rich plasma: a review of biology and applications in plastic surgery. *Plastic and reconstructive surgery*, 118(6), 147e–159e.
- Farrag, T. Y., Lehar, M., Verhaegen, P., Carson, K. A., & Byrne, P. J. (2007). Effect of platelet rich plasma and fibrin sealant on facial nerve regeneration in a rat model. *The Laryngoscope*, 117(1), 157–165.
- Haberal İ. Burun ve yüzün embriyolojik gelişimi. (2016)Önerci TM, editor. Kulak Burun Boğaz, Baş Boyun Cerrahisi - Burun ve Yüz Hastalıkları Cilt 3. Ankara: Matsa Basımevi; p.1-4.
- Han, J. K., Becker, S. S., Bomeli, S. R., & Gross, C. W. (2008). Endoscopic localization of the anterior and posterior ethmoid arteries. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*, 117(12), 931–935.

- Hanci, D., Üstün, O., Yilmazer, A. B., Göker, A. E., Kumral, T. L., & Uyar, Y. (2020). Costal Cartilage and Costal Perichondrium Sandwich Graft in Septal Perforation Repair. *The Journal of craniofacial surgery*, 31(5), 1327–1329.
- Haynesworth, S., Kadiyala, S., & Bruder, S. (2002). 4: 48 Platelet rich plasma stimulates stem cell chemotaxis, proliferation and potentiates osteogenic differentiation. *The Spine Journal*, 2(5), 68.
- Henderson, J. L., Cupp, C. L., Ross, E. V., Shick, P. C., Keefe, M. A., Wester, D. C., Hannon, T., & McConnell, D. (2003). The effects of autologous platelet gel on wound healing. *Ear, nose, & throat journal*, 82(8), 598–602
- Huizing, E.H. and J.A. de Groot. (2011) Functional reconstructive nasal surgery. Thieme, Stuttgart, Germany.
- Janfaza P., Nadol J.B, Galla R, Fabian R.L, Montgomery WW. (2001) Surgical anatomy of the head and neck surgery.
- Kaya, E. (2005) Yara iyileşmesi. Travma. 1. ed. p488-501. p. 488-501. İstanbul Medikal Yayıncılık Ltd. Şti., İstanbul.
- Kim, S. J., Jung, S. Y., Lee, M. J., Bae, J. H., & Kim, H. S. (2020). Porcine Tracheal Mucosa-Derived Decellularized Patch to Prevent Septal Perforation in a Rabbit Model. *American journal of rhinology & allergy*, 1945892420961971. Advance online publication.
- Kimura A, Ogata H, Yazawa M, Watanabe N, Mori T, Nakajima T. (2005) The effects of platelet-rich plasma on cutaneous incisional wound healing in rats. *J Dermatol Sci*. 40(3):205–8.
- Klongnoi, B., Rupprecht, S., Kessler, P., Thorwarth, M., Wiltfang, J., & Schlegel, K. A. (2006). Influence of platelet-rich plasma on a bioglass and autogenous bone in sinus augmentation. An explorative study. *Clinical oral implants research*, 17(3), 312–320.
- Kridel R. W. (2004). Considerations in the etiology, treatment, and repair of septal perforations. *Facial plastic surgery clinics of North America*, 12(4), 435–vi.

- Küçük, N. (2012) Sıçan Faringokutanöz Fistül Modelinde Rekombinant Human Growth Hormonun Fistül Kapanmasına Etkinliği Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi İstanbul,(Doç. Dr. Murat Sarı)
- Lee AD. (1997) The physiology of the nose and paranasal sinuses In: Kerr AG, Hibbert J. *Scott rown's Otolaryngology, Vol:1; Laryngology and Head and Neck Surgery*. Sixth Edition, Butterworth- einemann 6:1-21.
- Legge TM. ,Oliver T, (1902) *Dangerous Trades*. London, UK, Murray, 447.,
- Lyras, D. N., Kazakos, K., Agrogiannis, G., Verettas, D., Kokka, A., Kiziridis, G., Chronopoulos, E., & Tryfonidis, M. (2010). Experimental study of tendon healing early phase: is IGF-1 expression influenced by platelet rich plasma gel?. *Orthopaedics & traumatology, surgery & research*, 96(4), 381–387.
- Martínez, C. E., Smith, P. C., & Palma Alvarado, V. A. (2015). The influence of platelet-derived products on angiogenesis and tissue repair: a concise update. *Frontiers in physiology*, 6, 290.
- Martinez Neto, E. E., & Dolci, J. E. (2010). Nasal septal perforation closure with bacterial cellulose in rabbits. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*, 76(4), 442–449.
- Marx R. E. (2001). Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP?. *Implant dentistry*, 10(4), 225–228.
- McLaughlin CA, Chiasson RB, 1990. *Laboratory Anatomy of the Rabbit*. Third Edition, McGraw Hill, Boston, UK, pp; 60- 64..
- Meyerhoff WL, Schaefer SD. (1991) *Physiology of the Nose and Paranasal Sinuses*. In Paperella MM, Shumrick DA, Gluckman JL, Meyerhoff WL. *Otolaryngology*. Philadelphia, WB Saunders Company, 3:1873-1887
- Morse, J., Harris, J., Owen, S., Sowder, J., & Stephan, S. (2019). Outcomes of Nasal Septal Perforation Repair Using Combined Temporoparietal Fascia Graft and Polydioxanone Plate Construct. *JAMA facial plastic surgery*, 21(4), 319–326.

- Neskey, D., Eloy, J. A., & Casiano, R. R. (2009). Nasal, septal, and turbinate anatomy and embryology. *Otolaryngologic clinics of North America*, 42(2), 193–vii.
- Netter, F.H. (2010) *Atlas of human anatomy: with Student Consult Access* 5. ed. Elsevier Health Sciences.
- Ozdilek, A., Kilavuz, A. E., & Serin, G. M. (2020). Endoscopic Repair of Nasal Septal Perforations With Fascia Lata. *The Journal of craniofacial surgery*, 31(7), 1906–1909.
- Ömür, M. and B. Dadaş.(1996) *Klinik Baş ve Boyun Anatomisi*. 2. cilt. Ulusal Tıp Kitapevi, İstanbul.
- Önerci M. (1999) *Endoskopik Sinüs Cerrahisi*. İkinci baskı, Ankara, Kutsan ofset, 1-24.
- Özcan, M. (2004) *Burun Anatomisi ve Fizyolojisi*. Güneş Kitabevi, Ankara.
- Parry, J. R., Minton, T. J., Suryadevara, A. C., & Halliday, D. (2008). The use of fibrin glue for fixation of acellular human dermal allograft in septal perforation repair. *American journal of otolaryngology*, 29(6), 417–422.
- Pendolino, A. L., Jaafar, M., Unadkat, S., Zhang, H., Randhawa, P., & Andrews, P. J. (2020). A Unilateral Mucoperichondrial/Mucoperiosteal Flap Including Inferior Turbinate with Contralateral Underlay Xenograft for a Large Nasal Septal Perforation Repair. *Facial plastic surgery & aesthetic medicine*, 10.1089/fpsam.2020.0022. Advance online publication.
- Pietrzak, W. S., & Eppley, B. L. (2005). Platelet rich plasma: biology and new technology. *The Journal of craniofacial surgery*, 16(6), 1043–1054.
- Popesko P, Rajtoxa V, Horak JA. (1992) *Colour Atlas of Anatomy of Small Laboratory Animals*. Kosice.
- Rüzgar S. (2017) Ratlarda intraoral yara iyileşmesinde trombosit zengin plazma tedavisinin klinik ve histopatolojik olarak değerlendirilmesi. KBB Hastalıkları Uzmanlık Tezi. SBÜ Bağıcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul. (Doç. Dr. Salih Aydın ; Uzman Tülin Şentürk)

- Schwab, J. A., & Zenkel, M. (1998). Filtration of particulates in the human nose. *The Laryngoscope*, 108(1 Pt 1), 120–124.
- Seong, G. J., Hong, S., Jung, S. A., Lee, J. J., Lim, E., Kim, S. J., & Lee, J. H. (2009). TGF-beta-induced interleukin-6 participates in transdifferentiation of human Tenon's fibroblasts to myofibroblasts. *Molecular vision*, 15, 2123–2128.
- Stenberg PE, Hill RJ. (1999) Platelets and megakaryocytes. In: Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM, editors. *Wintrobe's clinical hematology*. 10th ed. Egypt. Volume 1, p: 615–60
- Sun, S. S., Hsieh, J. F., Tsai, S. C., Ho, Y. J., & Kao, C. H. (2002). Evaluation of nasal mucociliary clearance function in allergic rhinitis patients with technetium 99m-labeled macroaggregated albumin rhinoscintigraphy. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*, 111(1), 77–79.
- Talışinskiy A. (2008) Tavşan Alt Konkasına Radyofrekans Termal Ablasyon Uygulamasının Doku Histolojisi ve Ultrastruktürü Üzerine Etkisi, KBB Hastalıkları Uzmanlık Tezi. Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir, (Prof. Dr. Semih Sütay).
- Teichgraeber, J. F., & Russo, R. C. (1993). The management of septal perforations. *Plastic and reconstructive surgery*, 91(2), 229–235.
- Trimarchi, M., Bellini, C., Toma, S., & Bussi, M. (2012). Back-and-forth endoscopic septoplasty: analysis of the technique and outcomes. *International forum of allergy & rhinology*, 2(1), 40–44.
- Welsh WJ. (2000) Autologous platelet gel-Clinical function and usage in plastic surgery. *Cosmetic Dermatol.* 7(6):13–19
- Whitman, D. H., Berry, R. L., & Green, D. M. (1997). Platelet gel: an autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 55(11), 1294–1299.
- Yildirim U, Kemal O, Aksoy A, Karaca E, Terzi O, Atmaca S. (2020) Effects of submucosal PRP injection on wound healing in endonasal surgeries: an experimental study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* Jun;277(6):1681-1689.

Yılmaz B, Kesikburun S. (2013) Plateletten Zengin Plazma Uygulamaları *Türk Fiziksel tıp rehabilitasyon dergisi*;59:338-44

Yorulmaz İ. (2002) Burun ve Paranasal Sinüsler: Temel Anatomi ve Fizyoloji. *Türkiye Klinikleri* 4(1): 6-13;.

Younger, R., & Blokmanis, A. (1985). Nasal septal perforations. *The Journal of otolaryngology*, 14(2), 125–131.



## ÖZGEÇMİŞ

### I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Mahmut Emre GÜNDOĞAN

Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti

Medeni durumu: Evli

Askerlik durumu: Yapıldı

İletişim adresi ve telefonu: Korucuk mh. Baytur Korukent Sitesi Orkide:2  
Daire 7 Adapazarı/SAKARYA Telefon: 05548713025

Yabancı dili İngilizce

### II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

2016-2021: Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Uzmanlık Eğitimi

2006-2012: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

### III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru): Doktor

#### IV- Mesleki Deneyimi:

2012: Kahramanmaraş Afşin Devlet Hastanesi/Acil Hekimi

2013-2016: Kahramanmaraş İl Sağlık Müdürlüğü /Beyceğiz Aile Sağlığı Merkezi,  
Aile hekimi

2016-2021: Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Uzmanlık Eğitimi

#### V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

#### VI- Bilimsel İlgi Alanları

Yayımları: (Ulusal ya da uluslararası makale, bildiri, poster, kitap/kitap bölümü vb.)

#### Makale

1. Kara A, Guven M, Demir D, MS Yilmaz, **Gundogan, ME**, Genc S. Are calculated ratios and red blood cell and platelet distribution width really important for the laryngeal cancer and precancerous larynx lesions. Niger J Clin Pract. 2019; 22(5):701-6

#### Bildiri



- 1- Korkmaz M.Ö, **Gundogan, ME**, Güven M, Yılmaz MS, Elden H. Uyku apne sendromlu hastalarda müller manevrası,simüle horlama ve uyku endoskopisi bulgularının karşılaştırılması 40.Ulusal KBB Kongresi 07-11 Kasım 2019
- 2- Turan F, Genç S, Yılmaz MS, Gundogan ME, Güven M. Hemogram verilerinin Meniere hastalığının teşhisi ve tedavisinde rolü. 40.Ulusal KBB Kongresi 07-11 Kasım 2019

#### **Poster**

- 3- Nötrofil, Platelet, Eozinofil/Lenfosit oranları ve Mpv' nin Efüzyonlu Otitis Media tanısında gerçekten potansiyel rolü var mı?40.Ulusal KBB Kongresi 07-11 Kasım. Eğilmez OK, Güven M, Yılmaz MS, Demir D, Çelik B, **Gundogan ME** 40.Ulusal KBB Kongresi 07-11 Kasım 2019

#### **VII- Bilimsel Etkinlikleri**

Aldığı burslar: -

Ödüller

#### **VIII- Diğer Bilgiler**

Eğitim programı haricinde aldığı kurslar vekatıldığı eğitim seminerleri

1. Aile Hekimliği 1.Aşama Uyum Eğitimi, Nisan 2014
2. Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Sanal Kongresi, 07-11 Kasım 2019
3. “4. Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası” Eğitim Kursu, Sakarya, 12 Nisan-21 Nisan 2019
4. Türk KBB-BBC Derneği Asistan Okulu Taze Donmuş Kadavra Uygulamalı Endoskopik Sinüs Cerrahisi Disseksiyonu, Temporal Kemik Disseksiyonu, Rinoplasti ve Fasiyal Plastik Disseksiyon Kursu, İstanbul, 24-25Ağustos 2019
5. Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Sanal Kongresi, 26-28 Kasım 2020

Organizasyonunda katkıda bulunduğu bilimsel toplantılar

Diğer üyelikleri

