

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN VE BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PİCİBANİL ENJEKSİYONUNUN NAZAL KONKALAR
ÜZERİNE HİSTOPATOLOJİK ETKİLERİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Serdar ŞENGÜL

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. İrfan KAYGUSUZ

ELAZIĞ
2014

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez uzmanlık tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Şinasi YALÇIN

Kulak Burun ve Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden “Uzmanlık Tezi” olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. İrfan KAYGUSUZ

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

..... _____
..... _____
..... _____
..... _____
..... _____

TEŞEKKÜR

Kulak Burun Boğaz alanındaki uzmanlık bilgi ve becerisini kazandıran, mesleki, akademik ve sosyal tecrübelerini devamlı bizimle paylaşan ve yardımlarını esirgemeyen tez konumun seçiminde, değerlendirilmesinde destek ve yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. İrfan KAYGUSUZ başta olmak üzere anabilim dalı başkanımız değerli hocam Prof. Dr. Şinasi YALÇIN, Prof. Dr. Turgut KARLIDAĞ ve Prof. Dr. Erol KELEŞ'e teşekkürü borç bilirim.

Çalıştığım dönem boyunca birlikte olduğum, kendilerinden mesleki bilgiler yanında sevgi, saygı ve dostluğa dair pek çok şey öğrendiğim, daima desteklerini gördüğüm ikinci aile ortamımın değerli üyeleri olan kliniğimizin asistan doktorlarına, hemşirelerine, sekreterlerine ve personeline özellikle teşekkür etmek isterim.

Ayrıca tez çalışmamdaki katkılarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Mehmet Mustafa AKIN'a teşekkür ederim.

Tezimin gerçekleşmesine maddi olarak destek veren Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne de teşekkür ederim.

Yaşamım boyunca karşılıksız sevgi ve desteklerini benden esirgemeyen, bugünlere gelmeme vesile olan aileme, gerek uzmanlık eğitimim gerekse tezimin hazırlanması sırasında göstermiş olduğu sonsuz anlayış ve fedakârlıklarından dolayı eşime ve oğluma minnettarım.

ÖZET

Burun tıkanıklığı birçok burun hastalığının ilk semptomudur. Alt konka hipertrofileri burun tıkanıklığının en sık sebeplerinden biridir. Bu çalışmanın amacı, nazal konkalara uygulanan OK-432 'nin konkalardaki histopatolojik etkilerini incelemek ve nazal konka hipertrofisinde kullanılan geleneksel tedavi yöntemlerine alternatif oluşturmaktır.

Çalışma rastgele seçilerek üç gruba ayrılan 21 Yeni Zelanda türü erişkin erkek tavşan üzerinde gerçekleştirilmiştir. Deneklerin konka nazalis ventralisine Grup I'de (n=7) 0,2 cc OK-432 uygulanmış, Grup II'de (n=7) 0,5 cc OK-432 uygulanmış, Grup III (n=7) kontrol grubu olarak kullanılmıştır. Denekler uygulamadan 21 gün sonra dekapite edilmiş ve bilateral konka nazalis ventralisleri eksize edilmiştir. Bunlardan hazırlanan preperatlar silya kaybı, submukozal damarlanma artışı, goblet hücre kaybı, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, fibrozis ve epitelyal hasar yönünden ışık mikroskobu ile değerlendirilmiştir.

Gruplar birbirleriyle karşılaştırıldığında silya kaybı, goblet hücre kaybı ve epitelyal hasar açısından istatistiksel olarak anlamsız ($p>0.05$); inflamatuvar hücre infiltrasyonu, submukozal damarlanma artışı ve fibrozis açısından ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$).

Çalışmamızda OK-432 uygulanan konkalarda silya kaybı, goblet hücre kaybı ve epitelyal hasar hafif düzeyde iken submukozal damarlanma artışı, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve fibrozis anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Bu yüzden biz konka hipertrofilerinde OK-432 kullanımının diğer yöntemlere alternatif olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: OK-432, nazal konka, burun tıkanıklığı, konka hipertrofisi

ABSTRACT

HISTOPATHOLOGICAL EFFECTS OF PICIBANIL INJECTION TO THENAZAL TURBINATES

Nasal obstruction is the first symptom of many diseases of the nose. Hypertrophy of the inferior turbinates is one of the most common causes of nasal obstruction. The purpose of this study, is to examine histopathological effects on the turbinates of OK-432, that administered to the nasal turbinates and to create an alternative to the traditional treatment methods that used in hypertrophy of the nasal turbinates.

The study was carried out on 21 adult male New Zealand type rabbits and these were randomly divided into three groups. Group I (n=7) were administered 0,2 cc OK-432 to the subject's concha nasalis ventralis, group II (n=7) were administered 0,5 cc OK-432 and Group III (n = 7) were used as control group. 21 days after the application, subjects has been decapitated and bilateral concha nasalis ventralis of subjects were excised. Preparations prepared from them were assessed in terms of; loss of cilia, increased submucosal vascularity, loss of goblet cells, inflammatory cell infiltration, fibrosis and epithelial damage by light microscopy.

Groups compared with each other in terms of loss of cilia, loss of goblet cells and epithelial damage were statistically insignificant ($p > 0.05$), in terms of inflammatory cell infiltration, increased submucosal vascularity and fibrosis; statistically significant difference was found ($p < 0.05$).

In our study, OK-432 administered in turbinates, loss of cilia, loss of goblet cells and epithelial damage were mild, while increased submucosal vascularity, inflammatory cell infiltration and fibrosis found significantly higher. So we consider that the use of OK-432 in hypertrophy of the nasal turbinates may be alternative to the other treatment.

Keywords: OK-432, nasal turbinates, nasal obstruction, hypertrophy

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
KISALTMALAR LİSTESİ	x
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	2
1.1.1. Burun Anatomisi	2
1.1.1.1. İnternal Burun	2
1.1.1.2. Burnun İç Yapısı (Nazal Kavite)	3
1.1.1.3. Burnun Kanlanması	6
1.1.1.4. Burnun Lenfatikleri	7
1.1.1.5. Burnun İnnervasyonu	8
1.1.2. Nazal Kavitenin Histolojisi	8
1.1.3. Burun ve Konka Fizyolojisi	9
1.1.3.1. Hava Pasajı	9
1.1.3.2. Solunum Havaasının Şartlandırılması	10
1.1.3.3. Koku	11
1.1.3.4. Rezonatör Organ	12
1.1.3.5. Paranasal Sinüslerin Boşalımı	12
1.1.3.6. Nazal Refleksler	13
1.1.3.6. Bakterisid Bakteriostatik Etkisi	13
1.1.3.7. Estetik	14
1.1.3.8. Seks	14
1.1.4. Konkaları Etkileyen Hastalıklar	14
1.1.4.1. Enfeksiyöz Rinitler	14
1.1.4.1.1 Akut Enfeksiyöz Rinitler	14

1.1.4.1.2. Kronik Enfeksiyöz Rinitler	15
1.1.4.2. Allerjik Rinit	15
1.1.4.3. Vasomotor Rinit	16
1.1.4.4. İlaça Bağlı Rinit (Rinitis Medikamentoza)	16
1.1.4.5. Kronik Hipertrofik Rinit	16
1.1.4.6. Atrofik Rinit	17
1.1.4.7. Kompansatris Hipertrofik Rinitler	17
1.1.4.8. Diğer Nedenlere Bağlı Rinitler	17
1.1.5. Konka Hastalıklarının Medikal Tedavisi	17
1.1.6. Konka Hastalıklarında Cerrahi Tedavi	18
1.1.6.1. Enjeksiyon Teknikleri	18
1.1.6.2. Mekanik Yöntemler	18
1.1.6.3. Destruktif Yöntemler	19
1.1.6.4. Eksizyonel Yöntemler	19
1.1.6.5. Nörektomiler	20
1.1.7. Tavşan Lateral Nazal Duvarı Anatomisi	20
1.1.8. OK-432 (Picibanil)	21
2. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3. BULGULAR	25
4. TARTIŞMA	31
5. KAYNAKLAR	38

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Deneklerin ışık mikroskopik skorları

26

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Septumun ve lateral nazal duvarın anatomik görüntüsü	5
Şekil 2.	Nazal septumun arteryel beslenmesi	7
Şekil 3.	Tavşan lateral nazal duvarı	21
Şekil 4.	Tavşan lateral nazal duvarının endoskopik görüntüsü	21
Şekil 5.	Tavşan lateral nazal duvarının lateral rinotomi tekniğiyle ortaya konması	24
Şekil 6.	Tamamen çıkarılmış tavşan konka nasalis ventralisi	24
Şekil 7.	Grup III'de normal silya yapısı	25
Şekil 8.	Grup I'de hafif silya kaybı	25
Şekil 9.	Grup II'de şiddetli submukozal damarlanma artışı	28
Şekil 10.	Grup I'de hafif goblet hücre kaybı	28
Şekil 11.	Grup I'de hafif derece inflamatuvar hücre infiltrasyonu	28
Şekil 12.	Grup II'de şiddetli derece inflamatuvar hücre infiltrasyonu	29
Şekil 13.	Grup I'de orta derecede fibrozis	29
Şekil 14.	Grup II'de şiddetli derecede fibrozis	30
Şekil 15.	Grup II'de orta derecede epitel hasarı	30

KISALTMALAR LİSTESİ

KE	: Klinische Einheit
RFTA	: Radyofrekans Termal Ablasyon
PT	: Parsiyel Turbinektomi
RF	: Radyofrekans
YAG	: Yttrium-Aluminum-Garnet
KTP	: Potasyum-Titanil Fosfat

1. GİRİŞ

Üst solunum yolu tıkanıklığı ve özellikle burun tıkanıklığı sık karşılaşılan problemlerden biridir. Burun tıkanıklığı doğumsal veya edinilmiş anatomik bozukluklar ile mukozal ödeme neden olan veya kitle etkisiyle burun pasajını tıkayan çeşitli hastalıklara bağlı olarak oluşabilir. Burun tıkanıklığı nedenlerinden biri olan alt konka hipertrofinin tedavisi, 19. yüzyılın son çeyreğinden berinoloji ile uğraşan hekimlerin, üzerinde en fazla çalıştığı konulardan biri olmuştur (1, 2).

Konkalara bağlı oluşan burun tıkanıklıkları mukozal veya kemik yapıya bağlı oluşabilir. Alt konka hipertrofinde, genellikle yumuşak doku komponenti sorumluya da, daha az sıklıkla kemik komponent veya her ikisi birden sorumlu olabilir. Mukozal konka hipertrofi septum deviasyonuna ikincil olarak gelişen kompensasyon hipertrofisi, alerjik ve nonalerjik rinitler, rinitis medikamentosa, eosinofili sendromu veya kronik sinüzit gibi çok çeşitli nedenlere bağlı olarak meydana gelebilmektedir (3-6).

Konka hipertrofisi medikal veya cerrahi yöntemlerle tedavi edilebilmektedir. Medikal tedavide oral ve/veya topikal dekonjestanlar, antihistaminikler veya topikal steroidler kullanılmaktadır (7). Medikal tedaviye yanıt vermeyen alt konka hipertrofi için cerrahi müdahaleler uzun zamandan beri uygulanmaktadır. Alt konka hipertrofisine cerrahi yaklaşımda; koterizasyon, submukozal diatermi, kriyocerrahi, lateral outfraktür, submukoz rezeksiyon, turbinektomi ve lazer kullanımı gibi çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Uygulanacak yöntemin seçilmesinde morbidite, uygulama kolaylığı, tampon ihtiyacı ve müdahale sonrasındaki seyir gibi faktörler etkili olmaktadır. İdeal bir cerrahi girişimin, uygulanması kolay, komplikasyon ve morbiditesi az, postoperatif iyileşme süreci kısa ve nazal fizyolojiye verdiği zarar az olmalıdır. Tek bir yöntemin bütün ideal şartları yerine getirme imkanı çok fazla değildir (8).

Konka hipertrofinin medikal tedavisinde enjeksiyon maddesi olarak steroid kullanılmış ancak steroid enjeksiyonu sonucunda retinal arter vazospazmı veya embolisine bağlı körlüklerin görüldüğü bildirilmiştir (9). Aynı şekilde konkalara sklerozan madde enjeksiyonları denenmiştir. Bu amaçla etanolamin oleat ve %5 sodyum marrhuate kullanılmış ancak bronkospazm, anafilaktik şok gibi ciddi yan etkilerinin olması nedeniyle bu uygulamada günümüzde terk edilmiştir (10-12).

Picibanil (OK-432) son yıllarda popüler olan liyofilize avirulan A grubu S. pyogenes ile penisilin G karışımıdır (13). Bu preparat malign tümörlü hastaların tedavisinde immünoterapötik ajan olarak kullanılmaktadır ve bu antitümöral etki sayesinde günümüzde skleroterapi uygulamalarında yerini almıştır. OK-432 sıklıkla baş ve boyun bölgesindeki kistik lezyonlarda kullanılmaktadır. Bu materyal endotelial hücreler üzerinde inflamasyona neden olarak kist duvarını destrükte etmekte ve böylece lezyonun küçülmesini sağlamaktadır (14).

Bu çalışmanın amacı, nazal konkalara uygulanan OK-432'nin konkalardaki histopatolojik etkilerini incelemek ve nazal konka hipertrofinde kullanılan geleneksel tedavi yöntemlerine alternatif oluşturulmasıdır.

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1. Burun Anatomisi

1.1.1.1. İnternal Burun

Burun, yüzün orta bölümüne yerleşmiş, solunum sisteminin ilk bölümüdür. Kıkırdak ve kemik yapılardan meydana gelen, kas ve deri ile örtülü üç yüzlü piramit şeklinde bir organdır. Dış yüzünde deri, deri altı dokusu ve kaslardan oluşan yumuşak doku örtüsü mevcuttur. İç yüzü ise müköz membran ve glandüler yapılarla kaplıdır (15).

Nazal kavite, apertura priformisten başlayıp, posterior koanada sonlanır. Orta hatta birbiri ile eklem yapan nazal kemikler, lateralde maksiller kemiğin frontal çıkıntısı, ventralde frontal kemiğin nazal çıkıntısı, ethmoid kemiğin perpendiküler laminası ve septal kıkırdak ile eklem yapar. Nazal kavitenin tavanı önden arkaya doğru alar kıkırdaklar, üst lateral kıkırdaklar, nazal kemikler, frontal kemiğin nazal spini, etmoid kemiğin gövdesi ve sfenoid kemiğin gövdesi tarafından oluşturulur. Nazal kavitenin tabanının ön 3/4'ünü maksiler kemiğin palatal bölümü, arka 1/4'ünü de palatin kemiğin horizontal çıkıntısı oluşturur (16).

Nazal kemikten apekse doğru uzanan üst lateral kıkırdaklar, orta hatta septal kıkırdak ile birleşirler, ancak apekte septal kıkırdakla her iki üst alar kıkırdak arasında bir yarık kalır. Her iki üst lateral kıkırdak, superiorde nazal kemiklerle ve medialde ise septumla birleşir. Üst lateral kıkırdaklar nazal kemiklerle kaynaşmasa da, kaudal olarak onların devamı gibidir. Görünümleri üçgen şeklinde olduğundan

bazı yazarlar tarafından triangüler kıkırdak olarak da adlandırılırlar. Lateral olarak maksillanın frontal prosesine ve nazal kemiklerin medial yüzüne tutunurlar. Alt sınırları, alt lateral (alar) kıkırdakların sefalik kısımlarının altına girer. Alt lateral kıkırdaklar değişik büyüklük ve şekilde olup, nazal tipi oluştururlar. Medial krus karşı taraftaki krus ile birlikte, septal kıkırdağın kaudal kısmının aşağısında kolumellayı oluşturur. Her iki alt lateral kıkırdak ve septum birbirlerine gevşek fibröz bağlarla bağlanmışlardır. Medial krusların septal kıkırdakla olan bağlantısı, membranöz septum olarak bilinmektedir (17).

Nazal kavitenin iç duvarını nazal septum oluşturur. Nazal septum, önden arkaya membranöz, kıkırdak ve kemik kısım olmak üzere üç kısımdan meydana gelir. Septumun (medial nazal duvar) ana komponentleri, septal kıkırdak, etmoid kemiğin perpendiküler laminası ve vomerdir. Bu yapılardan başka membranöz septum, üst lateral kıkırdağın septumla birleşen kısmı, orta hatta bileşen nazal kemikler, frontal kemiğin nazal prosesi ve spini, sfenoid kemik krest, palatin kemiğin nazal krest, maksillanın nazal krest ve nazal spini de septumun yapısını oluşturur (18).

Kıkırdak kısmı septal kıkırdak oluşturur. Kemik kısmı ise etmoid kemiğin perpendiküler laminası ve vomer yapar. Etmoid kemiğin perpendiküler laminası, ince bir plaka şeklindedir. Üst kısmı önde frontal kemiğin nazal çıkıntısına yapışır. Daha arkada kribriform laminanın alt yüzüne tutunur. Arka kenarı sfenoid kemiğin krest ile birleşir. Kaudal kenarı ise vomerin ön kenarına tutunur. Vomer ise kraniyal kısımda sfenoid kemiğe yapışır ve arka kenarı ile koananın medial kenarını oluşturur. Alt kenarı maksiller ve palatin krete yerleşir. Ön kenarı daha kalındır ve perpendiküler çıkıntı ile kıkırdak septumun yerleşeceği bir oluk içerir (19, 20)

Nazal kavitenin dış duvarını ise maksilla, sfenoid kemiğin pterigoid çıkıntısı, palatin kemiğin perpendiküler laminası, lakrimal kemiğin iç yüzü ve konkalar oluşturur (16).

1.1.1.2. Burunun İç Yapısı (Nazal Kavite)

Burun içinde aşağıdaki yapılar vardır (21):

- 1) Her bir nazal kavitede üç adet konka ve meatus; alt, orta ve üst.
- 2) Her bir tarafta iki nazal açıklık; nostril (nares, eksternal ostium) ve koana.

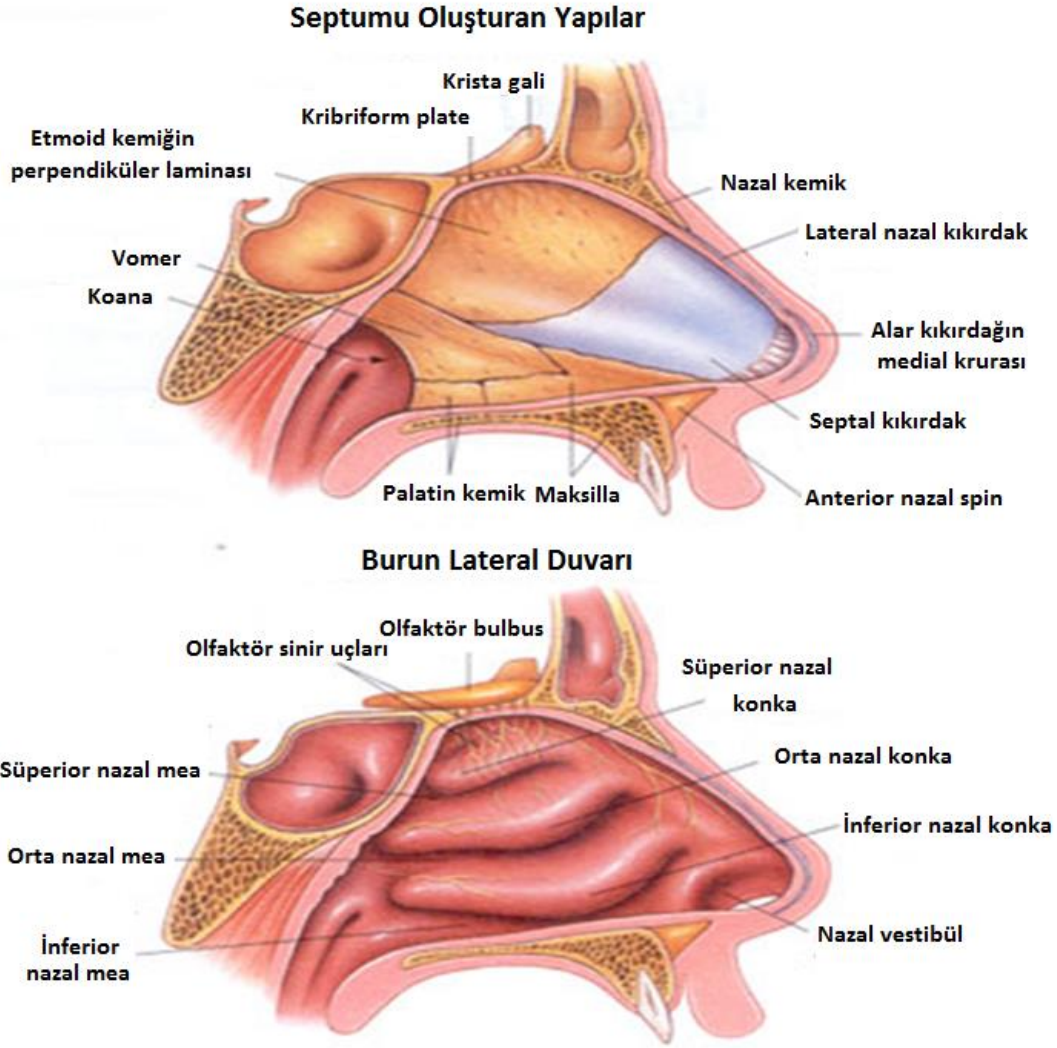
3) Vestibül, naresten başlayarak üst lateral kıkırdağın ön ucuna kadar uzanan ve üzeri “vibracea” denilen kıllarla kaplı bölgedir. Vestibül arkada limen nasi ile sınırlıdır. Limen nasi valv bölgesinin başlangıcını yapar.

4) Nazal valv, ostium internum veya istmus nasi olarak da bilinir. Bunun sınırları üst lateral kıkırdak kaudal ucu, nazal septum, alt konka ön ucu ve burun tabanı oluşturur (21). Bu bölge burun pasajının en dar yeridir ve toplam yüzey alanı 55- 64 mm² dir (22, 23). Üst lateral kıkırdak kaudal ucuyla nazal septum arasındaki açı 10- 15 derecedir ve nazal valv açısı olarak bilinir (21, 24). Bu üçgen şeklindeki açıklık, klinik olarak hava akışının sınırlayıcı segmenti olarak görev yapmaktadır. Bu segmentin rijiditesi, üst lateral kıkırdaklar, bu kıkırdakların bağlantıları ve kaslar tarafından sağlanmaktadır. İnternal nazal valv, inspirasyonun primer düzenleyicisidir. Ancak fonksiyonunu nazal valv bölgesindeki yapılar olan, alt lateral kıkırdaklar, üst lateral kıkırdakların distal ucu, alt konkanın ön ucu, kaudal septum ve piriform aperturanın geri kalan kısımları etkiler (17, 18, 22). Nazal valv bölgesi, nazal septumdan, lateral piriform aperturaya kadar uzanır. Alt sınırını, burun tabanı, arka sınırını, alt konkanın ön ucu oluşturur. Bu aynı zamanda eksternal nazal valv olarak da adlandırılır (17,25). Nazal valvi oluşturan anatomik yapılardan herhangi birinin içeri doğru yer değiştirmesi, nazal valv çapının daralmasına ve sonuçta burun tıkanıklığına sebep olacaktır. Aynı prensiple valvin hemen önünde yer alan alar kıkırdak ve valvin hemen posteriorunda yer alan alt konkanın anterior ucundaki patolojiler de nazal valvi kapatabilirler. Nazal valv bölgesindeki minör değişiklikler, ciddi derecede inspirasyon güçlüğü oluşturabilmektedir (26).

Nazal kavitenin lateral nazal duvarında aşağıdaki yapılar bulunur (Şekil 1):

- 1) Alt konka ve alt meatus
- 2) Orta konka ve orta meatus
- 3) Üst konka ve üst meatus
- 4) Ager nasi (bazı vakalarda)
- 5) Suprem konka (bazı vakalarda)

Üst ve orta konka etmoid kemiğin parçası iken, alt konka ayrı bir yapıdır. Konkaların lateral nazal duvar ile yaptıkları açı değişkendir ve yaklaşık 20- 90 derece arasındadır (27, 28).



Şekil 1. Septumun ve lateral nazal duvarın anatomik görüntüsü (29)

Alt konka kalın müköz membranlarla örtülü ayrı bir kemik parçasıdır. Alt konka ve alt meatus orta kısımlarında daha geniştir. Nazolakrimal kanal deliği alt meatusun dış yan ve ön bölümüne aittir. Orta konka etmoid kemiğin bir parçasıdır. Ön kısımda sonlandığı kısım vertikal düzlemde yukarı uzanır. Orta meatusun üst bölümünde frontal reses bulunur. Ayrıca orta meatus etmoid bulla, unsinat çıkıntı, semilunar hiatus yapılarını da kapsar. Anterior etmoid hücrelerin ve maksiller sinüsün açılma delikleri de buradadır. Septumun öndeki serbest kaudal bölümü veya kolumella, alar kıkırdakların çift medial krurasını ihtiva eder ki bunlar septal kıkırdağa membranöz septum ile bağlanmışlardır (27, 28).

Alt ve orta konkalar nazal hava akışında önemli rol oynarlar. Ayrıca konkaları örten mukoza altındaki venöz erektil yapılar, nazal direniş ve siklusu oluşturmada önemli görevler üstlenmektedirler (27, 28).

Alt konkalar burun lateral duvarında erektil yapılardır. İç yüzeyleri kemikle döşeli olan bu organların yüzeyleri burun içini de kaplayan mukoza ile örtülüdür. Mukoza çok katlı yassı epitel ile döşelidir. Bu epitel örtüsü yer yer psödostratifiye silyalı silindirik, çok katlı kübik ve skuamöz non keratinize özellik gösterir. Stroması içindeki goblet hücreleri, müküs sekresyonu yapmaktadır. Özellikle alt konkaların damarsal yapıları genişleme kapasitesine sahip sinüzoidlerden oluşur ve böylece erektil bir doku görevi üstlenmiş olurlar (17).

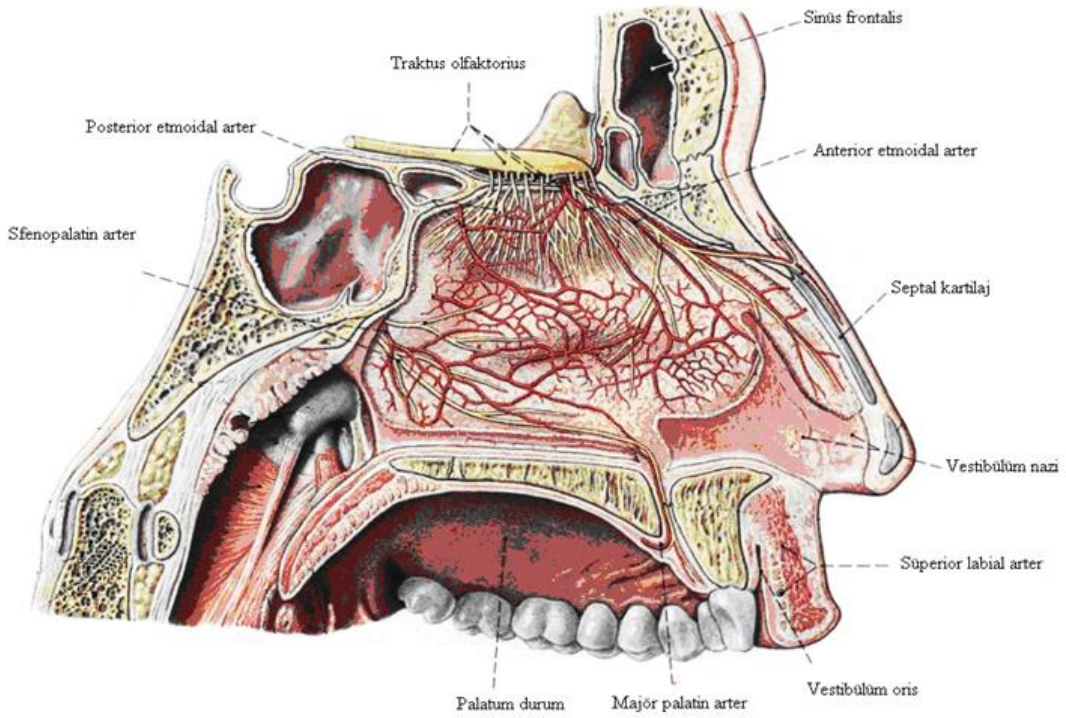
1.1.1.3. Burunun Kanlanması

Burun, hem eksternal hem de internal karotid arter sisteminden kanlanan bir organdır. Eksternal karotid arterin terminal dallarından olan internal maksiller arterin desenden palatin arter dalı lateral nazal duvara kan sağlar. Bu dal pterigopalatin kanaldan geçerek majör palatin foremenden çıkar. Alveolar prosesin medialinde öne doğru uzanır. İnsisiv foremenden geçerek anterior ve inferior nazal septuma ulaşır ve septal kanlanmaya katkıda bulunur. İnternal maksiller arterin majör bir dalı olan sfenopalatin arter ise orta konkanın hemen arkasındaki sfenopalatin foremenden nazal kaviteye giriş yapar. Alt ve orta konkalara, lateral nazal duvara kan sağlar ve etmoidal arter ile anastomoz yapar. Sfenopalatin arterin posterior septal dalı, sfenoid kemiğin altından geçerek septumun posteroinferior kısımlarına kan sağlar. Eksternal karotid arterin bir dalı olan fasiyal arter (eksternal maksiller arter), üst dudak seviyesinde süperior labial arter dalını verir. Anterior nazal spinin hemen lateralinden burna giren bu arter, anterior nazal septuma ve nazal tabana giden septal dal ve burun kanadına giden alar dal olmak üzere ikiye ayrılır (30).

İnternal karotid arter, oftalmik arterin anterior ve posterior etmoidal dalları ile süperior septum ve süperior lateral nazal duvarın kanlanmasını sağlar. Posterior etmoidal arter, süperior oblik ve medial rektus adelelerinin arasından optik kanalın ortalama 6 mm anteriorundaki posterior etmoidal foremene girer. Etmoid sinüsleri çaprazlayarak ön kafa çukuruna, kribriiform plate boyunca da aşağıya inerek burunalateral ve septal dallar olarak uzanır. Üst konkanın ve ona bakan septal bölgenin kanlanmasını sağlar. Anterior etmoidal arter ise frontoetmoid sütür hattında

ve optik kanalın ortalama 18 mm anteriorunda olan anterior etmoidal foremeden ön kafa çukuru yoluyla kribriform laminadan geçerek aşağıya doğru dallanır. Sfenopalatin arter, anterior etmoidal arter, majör palatin arter ve süperior labial arterler septumun ön kısmındaki Little Bölgesinde, Kiesselbach Pleksusunu oluşturur (30).

Nazal kavitenin venöz kan sistemi ise aynı isimli arterlere paralel olup, üst kısmının venleri etmoidal venler ve oftalmik ven aracılığı ile kavernöz sinüse, arka kısmının venleri sfenopalatin ven aracılığı ile pterygoid venöz pleksusa, ön kısmının venleri ise anterior fasial ven aracılığı ile eksternal ve internal juguler venlere dökülür (Şekil 2) (16, 31, 32).



Şekil 2. Nazal septumun arteryel beslenmesi (33)

1.1.1.4. Burunun Lenfatikleri

Nazal piramit başlıca submental ve submandibuler lenf bezlerine drene olur. Nazal septumun anterioru, nazal piramit gibi submental ve submandibuler lenf bezlerine, septumun posteriorunun lenfatik drenajı ise retrofaringeal lenf nodlarına, buradan da üst derin juguler lenf nodlarına drene olur (16, 19, 30).

1.1.1.5. Burunun İnnervasyonu

Burunun eksternal bölümünün inervasyonu n. trigeminus'tan gelen n. infratroklearis, n. nazalis eksterna ve n. infraorbitalis tarafından sağlanır (16).

Nazal fossanın ve paranazal sinüslerin inervasyonu ise n. trigeminus'un dalı olan n. etmoidalis anterior ve sfenopalatin ganglionun dalı olan n. sfenopalatina ile n. greater palatina tarafından sağlanır (16).

Nazal müköz membranın vasküler reaksiyonu otonom sinir sistemi tarafından kontrol edilir. Sempatik fibriller süperior servikal ganglionsundan kalkan, internal karotid arter etrafında pleksus oluşturan postganglionik fibrillerdir. İnternal karotid pleksustan ayrılan derin petrozal sinir, pterigoid kanalda n. petrozus majör ile birleşerek n. vidius'u oluşturur. Vidian sinir pterigopalatin fossadaki sfenopalatin gangliona gelir. Ancak sinaps yapmaz. Bu postganglionik liflerin dağılımı kesin olarak bilinmemektedir. Muhtemelen çoğu maksiller sinirin dalları yolu ile nazal ve oral mukozanın kan damarlarına vazomotor lifler olarak dağılırlar. Bu liflerin fonksiyonu vazokonstriksiyondur (16).

Parasempatik lifler süperior salivator nükleustan n. intermedius ile kalkan preganglionik fibrillerdir. Bu fibriller greater süperfisial petrozal sinir ve vidian sinir vasıtası ile sfenopalatin gangliona gelir. Burada sinaps yapan postganglionik lifler maksiller sinirin sfenopalatin dallarını izleyerek mukozaya dağılır. Bu sistem vazodilatatör ve sekretuar fonksiyona sahiptir (16).

1.1.2. Nazal Kavitenin Histolojisi

Konkalar, goblet hücreleri içeren yalancı çok katlı silyalı kolumnar epitel ile örtülüdür. Bunun istisnaları ise alt konkanın ön ucu ve üst konkanın lateral yüzüdür. Alt konka ön ucunda örtü nazal vestibülde olduğu gibi keratinize olmayan yassı epiteldir. Üst konka lateral yüzü ise olfaktör mukoza ile örtülüdür. Lamina propria ise hem müköz hem seröz glandlar vardır. Goblet hücreleri ve submukozal bezler mukozanın üzerini örten mukus salgısını oluştururlar. Bu mukus salgısı silyalar aracılığıyla nazofarenkse taşınır. Konka histolojisinin önemli bir karakteristik özelliği de mukozada yer alan çok sayıda ince duvarlı düz kaslar tarafından çevrili venöz sinüslerin bulunmasıdır (17, 32).

Bu venöz sinüsler konkaların mukozasının normal mukozadan çok daha kalın olmasına neden olmaktadır. Alt konkada venöz sinüsler orta konkada ise submukozal

bezler daha fazladır. Parasempatik innervasyon ve bazı nöropeptitlerin uyarımı ile venöz sinüsler kanla dolduğu zaman mukoza kalınlığı normalin çok üzerine çıkar dolayısıyla konka büyüklüğü artar (34).

1.1.3. Burun ve Konka Fizyolojisi

Burunun solunum, koku alma ve konuşmada rezonans fonksiyonu yanında orta kulağın havalanması, paranazal sinüslerin boşalımı, tat alma ve estetik gibi birçok fonksiyonu daha vardır (35).

1.1.3.1. Hava Pasajı

Normal bir nazal anatomi olması halinde, dinlenme anında ve normal aktivitede, tıkanıklık olmayan bir hava akımı gerçekleşir. Burundan geçen hava akımının en önemli kısmı orta meatustan hemen alt konkanın üzerinden olur. Hava akımı daha az olarak alt meatus, en az da burun pasajının süperiorundan olur (36).

Burun hava akımının laminar ve türbülant olmak üzere iki fiziksel şekli vardır. Laminar hava akımı nazal pasajın kesit alanı ve burun pasajının giriş çıkışı arasındaki akciğerler tarafından sağlanan basınç farklılıkları ile belirlenir. Laminar hava akımına karşı olan direnci belirlemede bir fizik kaidesi olan Poiseuille Kanunu kullanılır. Bu fizik kanununa göre hava akımı bir borunun en dar yerindeki yarıçapının dördüncü kuvveti ile ters orantılı, hava yolunun uzunluğu ve akım hızı ile doğru orantılı olarak değişim gösterir. Bu nedenle direncin en önemli belirleyicisi burun pasajının darlığıdır. Burun pasajının en dar yeri olan nazal valv bölgesinin yarıçapının $1/2$ ' sine inmesi nazal resistansın 16 kat artmasına yol açar. Bu fizik kuralı laminar akım için geçerlidir. Türbülant hava akımı ise türbülans oluşturarak geniş hava mukoza temas yüzeyi sağlar. Normal bir nazal pasajda genişlik çoğu yerde 1-3 mm olmasına rağmen, konkaların yüzey genişliğine yaptığı katkı ve hava türbülansı sayesinde temas yüzeyi $100 - 200 \text{ cm}^2$ olur (34, 36, 37).

Burunda sağ ve sol pasajlara ayrı ayrı bakıldığında gün içerisinde nazal pasajlarda farklılıklar gözlenir. Bu sürede, burunun bir tarafında konjesyon, diğer tarafında dekonjesyon olur. Bir sonraki siklusta konjesyon ve dekonjesyon olan taraf değişir. Bu döngünün bir sonucu olarak total nazal direnç ve hava akımı değişmez. Nazal siklusun, normal burun fonksiyonları olan 3-5 yaşından büyük çocukların ve erişkinlerin yaklaşık %80'inde var olduğu belirtilmiştir (20). Nazal siklusun varlığı uzun yıllardan beri bilinmesine rağmen, nazal siklusun amacı henüz net olarak

anlaşılamamıştır. İpsilateral pulmoner fonksiyonla ilişkili olduğu öne sürülse de bu varsayım henüz kanıtlanamamıştır (16, 38). Eccles (39) savunmamekanizması ile ilişkili olduğunu öne sürmüştür. Bu hipoteze göre konjesyon fazında venöz sinüzoidlerin etrafındaki kaslar kasılarak eksudayı dışarı atmaktadır. Bu ise burnun temizlenmesine yardımcı olmakta, immünglobulin ve değişik mediyatörler salgılanması nedeniyle savunmayı artırmaktadır. Normal nazal fonksiyonları olan bireyler, burnun toplam hava yolu direnci değişmediği için, nazal mukozanın değişen konjesyon-dekonjesyon ritminin genellikle fark etmezler. Septum deviasyonu gibi bir anatomik bozukluk varlığında ise konjesyon, deviasyonla aynı tarafta olduğunda siklik burun tıkanıklığı hissedilebilir. Nazal siklus, baş ve vücudun tüm pozisyonlarında görülebilir. Ancak, insanın sağına veya soluna doğru yatması siklus etkisini baskılar. Vücudun bir tarafındaki basınç artışı, aynı taraftaki nazal pasajda refleks nazal konjesyona neden olmaktadır. Bu durumda, altta kalan nazal pasajda konjesyon olurken, üsttekinde ise dekonjesyon olur. Nazal siklus, siliyer vuru üzerinde etkili değildir, ancak mukosiliyer transportu etkileyebilir (20).

Nazal siklus, adrenerjik sistem tarafından kontrol edilir. Beyin sapında yerleşen merkezi kontrol mekanizması ile düzenlenir. Rinosinüzit ve alerjik rinit gibi inflamasyona neden olan hastalıklar, hormonlar, hamilelik, korku ve seksüel aktivasyon nazal siklusta değişikliğe neden olan faktörlerdir. Ayrıca antihistaminikler ve antikolinerjikler gibi bir çok ilaç da nazal siklusunu etkiler (38).

1.1.3.2. Solunum Havaasının Şartlandırılması

Burun solunumun fizyolojik şartlar içinde yapılabilmesi için üç önemli rol oynar. Bunlar: Solunum havasını ısıtmak, nemlendirmek ve solunum havasını yabancı cisimlerden süzmektir. Bu fonksiyonlar gözden geçirilecek olursa;

Isıtma: Burun -5 ile 55 °C'de olan havayı 31-37 °C'ye kadar çevirebilme özelliğine sahiptir. Bu ısıtma, ısının konveksiyon yoluyla nazal konkalardan solunan havaya iletilmesiyle olur. Nazal kavitedeki kan damarlarının karışık sistemi ve konkaların erektil yapı özellikleri inspire edilen havayı, ısıtmada çok önemlidir. Nazal konkaların kanlanması başlıca sfenopalatin arterle olduğundan, nazal konkalardaki kanlanma arkadan öne doğru olmaktadır. Solunan havanın önden arkaya doğru hareket etmesi ve kan akımıyla hava akımının ters yönlere olması, ısı transferinin daha etkin bir şekilde olmasını sağlar. Solunum sırasında burundaki

havanın sıcaklığının anteriordan posteriora doğru logaritmik bir şekilde arttığı gösterilmiştir (40). Burun aynı zamanda vücut sıcaklığı arttığında termoregülatör sistemin bir parçası olarak çalışır (16).

Nemlendirme: Solunan havanın su buharı ile yeterli saturasyonu, pulmonersurfaktanın korunması için de gereklidir. Bu nemlendirmenin temini, nazal müközmembranda, transüstasyon ve daha az olarak da goblet hücrelerinin salgıları ile başılır. Mukus, epitel tabakasındaki goblet hücreleri ve lamina propria'daki serömüköz bezler tarafından salgılanır. Mukusun %95'i su olup, müsin, glikoprotein ve karbonhidrat ihtiva eder. Ayrıca mukusta lizozim ve immunglobulin A da bulunmaktadır (38).

Mukus örtüsü burnun değişik bölgelerinde, değişik oranlarda olmak üzere silyalar tarafından geriye doğru taşınır. Silyalar dakikada 800-1000 arasında vuruş yapar. Silyalar üzerindeki mukus ise dakikada 3-35 mm hız ile ilerler. Mukus örtüsü submukozal glandlar tarafından saatte 2-3 kez yenilenir. Havanın nemlendirilmesi için mukus, ekspirasyon havasındaki su buharı ve nazolakrimal kanaldan buruna gelen sekresyon kullanılır. Kapillerlerdeki poruslardan yüzeye ulaşan serumun nemlendirme işlemi için ana kaynak olmadığı öne sürülmektedir (38).

Filtrasyon: Solunan havanın temizlenmesi iki aşamada gerçekleşir. Birinci aşamada havadaki büyük partiküller, nazal vestibüldeki kıllar ve nazal valv tarafından tutularak burun içine girmeleri engellenir. İkinci aşamada ise daha küçük partiküller burundaki mukus tabakasına yapışırlar ve burunda kalırlar. Bu aşamada hava akımının türbülans olması havayla temas eden mukoza yüzeyini artırır ve partiküllerin mukusa yapışma ihtimali de bu şekilde artmış olur. Çapı 3 µm'den daha büyük olan partiküller burnun ön kısmında, çapı 0,5 µm ile 3 µm arasında olan partiküller de nazal mukus tarafından tutulabilmektedir. Çapı 0,5 µm'den daha küçük olan partiküller ise alt hava yollarına geçebilirler (16, 38).

Mekanik temizleme dışında burun mukozasının enfeksiyonlara karşı korunmada immunolojik görevi de vardır. Lizozim ve immunglobulinler (özellikle Ig A) ve mukozadaki enflamatuar hücreler bu görevi üstlenir (38).

1.1.3.3. Koku

Koku birçok amaca hizmet eder. Koku duyusu yiyeceklerin ve içeceklerin tadını ve damak zevkini belirler, zehirli ve bozulmuş gıdalara karşı uyarıcı

rol üstlenir. Anne-çocuk ilişkisinde son derece önemli rol oynar. İnsan burnu 10.000'den fazla kokuyu alabilme ve 5.000'den fazla kokuyu birbirinden ayırt edebilme kapasitesine sahiptir (20).

Olfaktör nöroepitel, üst konka seviyesinin üzerinde, nazal pasaj tavanının anteriorunda 1-2 mm'lik dar bir oluğun içinde, hem lateral hem de medial duvardayerleşecek şekilde bulunmaktadır. Dış çevreyle direk bağlantısı bulunan tek nöroepiteldir. Özelleşmiş bu epitel, değişmekle birlikte herbir nazal pasajda 200-400 mm² kadar yer kaplar ve toplam nazalmukozal alanın %2,5-3'ünü oluşturur (20, 41).

Yalancı çok katlı silindirik bir nöroepitel tabakası olma özelliği taşıyan olfaktör epitel; destek hücreleri, bazal hücreler ve olfaktör hücreler olmak üzere üç tip hücre tarafından oluşturulur. Olfaktör hücreler koku duyusunun algılanmasında temel görevi üstlenen, apikal ucu mukozal yüzeye doğru uzanan modifiye bir dentrit olan bipolar nöronlardır. Olfaktör nöronların afferent aksonları, küçük lif toplulukları halinde birleşir ve olfaktör bulbustaki ikinci sıra nöronlar ile sinaps yapar. Daha sonra etmoid kemiğin kribriform laminasındaki küçük deliklerden geçen myelinsiz sinir lifleri, frontal lobun altından ilerleyerek merkezi sinir sistemine koku duyusunu taşır (41).

1.1.3.4. Rezonatör Organ

Bilindiği gibi ses prodüksiyonu gırtlakta yapılır. Ancak sesin büyütülmesi ve artikülasyonu gibi bir takım işlevler vardır. İkincil işlevlerden rezonasyon olayına, burun ve paranazal sinüsler de katılır. Konuşma verisinde, burundan çıkması gereken havanın az veya gereğinden fazla olması kişinin ses kalitesini ileri derecede bozar. Nazal aerodinamiğin yüksek frekanslı seslerin ve “m”, “n” gibi ünsüz harflerin ayarlanmasında etkili olduğu belirtilmiştir. Velofaringeal yetmezlik hipernazal konuşmaya, nazal obstrüksiyonlar ise hiponazal konuşmaya yol açar (20).

1.1.3.5. Paranazal Sinüslerin Boşalımı

İçerisi mukoza ile kaplı her boşluğun bir ostiumu olması şarttır. Çünkümukozal sekresyonların devamlı olarak taşınması ve boşaltılması gerekir. Buradabasıncı değişiklikleri ve siliyer hareket önemli rol oynar. Bu, ancak sinüs içindehavanın bulunması ile mümkün olabilir. O halde nazal boşluk havası ile sinüşhavasını arasında geçiş şarttır. İspirasyon esnasında hava sinüslerden çıkarken,ekspirasyon esnasında sinüslere girer (42).

1.1.3.6. Nazal Refleksler

a. Hapşırık Refleksi

Glandların sekresyonu, konjesyon, şimik, fizik ve mekanik uyarılara cevap olarak trigeminal sinir liflerinin uyarılması ile başlar. Hızlı ve derin inspirasyonutakiben glottis kapanır. Basıncın artması ile birlikte glottis ani şekilde açılır veburun yoluyla patlayıcı, kısa süreli bir ekspirasyon görülür. Refleksin gayesi burunpasajını açık tutmaya yöneliktir. Ağız ve daha çok burun tarafından dışarıya atılan kuvvetli hava sayesinde burun içerisindeki endojen ve ekzojen maddeler dışarıya atılmış olur (20).

b. Isı Regülasyon Refleksi

Solunum havasının şartlandırılması bölümünde bahsedilen mekanizmalar laburun -5 ile 55 °C'deki havayı 31-37 °C'ye kadar çevirebilme özelliğine sahiptir. Isıyı ayarlama önemli bir nazal görevdir. Vücudun diğer bölümlerinde olduğu gibi, burunda da ısı değişikliklerinden talamus ve hipotalamus sorumludur(20).

c. Nazopulmoner Refleks

Afferentleri nazal mukozadaki trigeminal sinir uçları, efferentleri ise vagalsinir lifleri olan ipsilateral bir reflektir. Nazopulmoner refleks, bir taraftaki burunyan duvarı üzerindeki basıncın artmasıyla, ipsilateral tarafta pulmoner konjesyon olmasını sağlar. Özellikle yaşlılarda solunum gücüne neden olabilir. Epistaksis gibi durumlarda nazal tampon yapılırken nazopulmoner refleks akıldabulundurulmalıdır(20).

d. Nazal Siklus

Burunun iki tarafındaki konkaların döngüsel olarak değişen konjesyon-dekonjesyon ritmine nazal siklus adı verilir. Siklusun süresi 30 dk ile 6 saat arasında değişir. Bu sürede, burnun bir tarafında konjesyon, diğer tarafında dekonjesyon olur. Bir sonraki siklusta konjesyon ve dekonjesyon olan taraf değişir. Bu döngünün bir sonucu olarak total nazal direnç ve hava akımı değişmez(36).

1.1.3.6. Bakterisid Bakteriostatik Etkisi

Kemirgenlerde ve diğer birçok memeli hayvanda nazal hava yolu, lenfatik doku açısından çok zengindir. Bu durum, insanlarda farklıdır ve lenfatik doku makroskopik olarak tonsillerde ve nazofarinkste sınırlanmıştır. Bununla birlikte,

nazal sekresyonlar immünolojik özellikleri bulunan IgA, IgG, IgM, IgE gibi immünglobulinler, lizozim ve laktoferrin gibi enzimler, komplemanlar gibi koruyucu proteinler yoluyla hümmoral immünitenin koruması altındadır. Mukozal seviyede ise antijen sunucu hücreler ile B ve T lenfositler hücrenel immünitede rol oynayarak bakteriler, virüsler, mantarlar, alerjenler ve benzeri patojenlere karşı savunma sağlarlar (20).

1.1.3.7. Estetik

Burun fonksiyonel görevlerinin yanısıra, yüzün ortasında yer alması nedeniyle yüzde en çok dikkat çeken oluşumlardan biridir. Tarih boyunca ve değişik kültürlerde yüzün güzellik-çirkinlik algısında, burnun önemi her zaman olmuştur. Burun şekli, yüz görünümünde belirleyici rol oynamakta, sosyal ilişkilerde ve davranışlarda önemli ölçüde etkili olabilmektedir. Ayrıca burun yapısındaki şekil bozuklukları psikozlara ve bunalımlara yol açabilmektedir (35).

1.1.3.8. Seks

Doğada seks fonksiyonu, koku duyusu ve burun ile çok yakın ilişkidir. Bir takım canlılar çıkardıkları kokular vasıtası ile karşı cins tarafından kolayca bulunur veya karşı cinsin ilgisini çekerler. İnsanda da erotik uyarılarla birlikte burun akıntısı, hatta ek olarak epistaksis görülebilmektedir. Ayrıca yüzyıllardır devam eden parfüm ve koku tüketimi doğadaki gereksinmenin bir taklidi gibidir (35).

1.1.4. Konkaları Etkileyen Hastalıklar

1.1.4.1. Enfeksiyöz Rinitler

Mukozal nedenlere bağlı burun tıkanıklıkları içerisinde alerjik rinitlerden sonra en büyük grubu oluştururlar. Enfeksiyöz rinitler, patojen mikroorganizmaların ya da burun savunma mekanizmalarında, çeşitli nedenlerle oluşan bozulmalar sonucu normalde patojen olmayan mikroorganizmaların neden olduğu nazal mukoza inflamasyonlarıdır. Akut ya da kronik olmak üzere ikiye ayrılırlar (43).

1.1.4.1.1 Akut Enfeksiyöz Rinitler

Birçok mikroorganizma enfeksiyöz rinite yol açarken en sık etken viral ajanlardır. Viral ajanlar içerisinde rinovirüs, respiratuvar sinsityal virüs, parainfluenza virüs, influenza virüs ve adenovirüs en sık rastlanan ajanlardır (44). Viral akut rinitler, eğer bakteriyel bir süperenfeksiyon gelişmezse genellikle 7-10 günde

kendiliğindendüzelir. Ancak vakaların %5-10'unda semptomlar üç haftaya kadar uzayabilir.

Virüsler siliyer aktiviteyi bozarak sekonder bakteriyel enfeksiyon gelişiminikolaylaştırır. Akut bakteriyel rinit, viral rinitlerin üstüne süperenfeksiyon şeklindeveya tek başına ortaya çıkabilir (45). Erken dönemde sulu burun akıntısı ve konkaların ödemeine bağlı burun tıkanıklığıyla kendini gösterir. Hastalığa boğaz ağrısı, hafif ateş ve kırgınlık eşlik eder. Daha sonra sekresyon koyulaşır, kabuklanma oluşur. Muayenede konkalar ödemli ve hiperemik görülür. Siliyer fonksiyon bozulur (16).

1.1.4.1.2. Kronik Enfeksiyöz Rinitler

Akut enfeksiyöz rinit semptomlarının üç aydan daha uzun sürmesi halidir. Kronik enfeksiyöz rinitler seyrek karşılaşılan ve kendilerini sınırlamayan spesifik enfeksiyonlar şeklinde görülürler. Bu enfeksiyonlar arasında difteri, rinoskleroma, lepra, tüberküloz, sifilis ve ruam gibi hastalıkların seyri sırasında görülen rinit tabloları sayılabilir (46). En sık bulgular granülomlar ya da granümatöz reaksiyonlardır. Bu gruptaki etkenmikroorganizmalar genellikle özel boyama yöntemleri ile tespit edilebilir. Yabancı cisimler de benzer reaksiyonlara neden olabilir. Bu hastalıklar burun içinde ülserasyon, nekroz ve kitle oluşumuna neden olurlar. Doku örnekleri tümöral hastalıklar yönünden histopatolojik olarak incelenmeli, mikobakteriler ve mantar enfeksiyonlarının araştırılması için ise boyama ve kültürler yapılmalıdır (44, 46).

1.1.4.2. Allerjik Rinit

Allerjik rinit, IgE bağımlı, Tip I aşırı duyarlılık reaksiyonuşeklinde ortaya çıkan, nöbetler halinde hapşırık, bol ve sulu burun akıntısı, buruntıkanıklığı ve kaşıntı ile karakterize nazal mukozanın enflamatuvar hastalığıdır. Hedef organ nazal mukoza, özellikle de konkalardır. Allerjen tarafından duyarlı hale gelen bireylerde IgE' ler mast hücreleri membranına yapışık olarak bekler ve tekrar allerjenle karşılaşınca mast hücrelerini degranüle eder ve bunun sonucunda da ortama histamin, heparin, serotonin, lökotrienler ve eosinofil kemotaktik faktör gibi kimyasallar salınır. Bu maddeler vasodilatasyon, artmışvasküler permeasyon ve artmış sekresyona yol açarak burun tıkanıklığı ve sekresyonoluşmasına neden olurlar. Hastalıkta semptomlar damardan zengin olan ve glanduler yapıları yoğun olarak

içeren konkalarda belirgin olarak gözlenir. Konkalar ödemli görünümündedir ve yoğun sekresyon mevcuttur (16).

1.1.4.3. Vasomotor Rinit

Vasomotor rinitte burun otonomik innervasyonunda dengenin parasempatikler lehine değişmesi sonucu nazal mukozada hiperaktivite ortaya çıkarak, sekresyon artışı, vasodilatasyon, ödem ve burun tıkanıklığı meydana gelir. Isı ve nem değişiklikleri sonucu ortaya çıkan semptomlar vardır. Genelde baskın olan semptom burun tıkanıklığıdır. Rinore daha az görülür. Konkalar büyük, soluk veya normal renktedirler. Alerjik rinitteki konka görünümüne benzemekle beraber alerji hikâyesi, alerji ile ilişkili belirti ve bulgular yoktur (47, 48).

1.1.4.4. İlaça Bağlı Rinit (Rinitis Medikamentoza)

Genelde topikal dekonjestanların uzun süreli ve uygunsuz kullanımı sonrası oluşan, ödemli ve dekonjestana duyarsız hale gelmiş konkalarla karakterize non-alerjik rinittir. Konka vasodilatasyon ve konjesyon sonucu şişer. Topikal dekonjestanlardan başka rezerpin, östrojen, diüretikler, oral kontraseptifler propranolol gibi ilaçlar da rinit semptomlarına yol açarlar (47, 48). Rinitis medikamentoza dışındaki ilaçların kullanımına bağlı gelişen rinitler için ilaç kullanımının indüklediği rinit terimi kullanılmaktadır. İlaçların indüklediği rinite bağlı gelişen burun tıkanıklıkları, ilaç kullanımından hemen sonra ortaya çıkmakta ve kullanılan ilaçların bırakılmasıyla tablo gerilemektedir. Rinitis medikamentozada ise rinit tablosu topikal ilaç kullanımından günler sonra ortaya çıkmaktadır ve kullanılan topikal ilaçların bırakılmasına rağmen uzun süre devam edebilmektedir (49).

1.1.4.5. Kronik Hipertrofik Rinit

Dışardan gelen uzun süreli irritasyon sonucu oluşur. Rinitlerin hemen hepsinin terminal safhasını temsil eder. Histolojik olarak goblet hücre ve gland artışı, kronik inflamatuvar hücre infiltrasyonu görülür. Erken dönemlerde konkaların girintili çıkıntılı görünümü ödem nedeniyle kaybolur, konka yüzeyi düzleşir. Konka genişler septuma ve burun tabanına doğru yaklaşır. İrritasyonun devam etmesi mukozada değişikliklere yol açar. Mukoza ödemli ve yamalı görünüm alır. Daha ileri evrede mukozada birbirine yakın papilla tarzında küçük mukozal yükseklikler oluşur ve bu durum papiller hiperplazi olarak adlandırılır. Konka mukozasında krater şeklinde

delikler görülebilir. Bunlar salgı bezlerinin genişlemiş ağzını temsil eder. Mukozada beyaz ağ şeklindeki görünüm ise lenfatik drenaj bozukluğunu gösterir (47, 48).

1.1.4.6. Atrofik Rinit

Etyolojisi bilinmeyen burun mukozasında kuruma ve konkalarda atrofi ile karakterize bir hastalıktır. Sekresyonun azalmasına bağlı kurutlanma ve sekonder enfeksiyon sonucu burunda kötü koku oluşur (47, 48).

1.1.4.7. Kompansatris Hipertrofik Rinitler

Septal deviasyonlu hastalarda deviasyonun konkav tarafında konkanın hipertrofiye olması durumudur. Tek pasajın solunuma açık olması nedeniyle içeriye giren soğuk ve kuru havadan vücudu korumak için kompansatris olarak gelişen bir tablodur. En sık alt konkada görülür. Konka kemiğinde kalınlaşma, süngerimsi yapısında artış ve orta hatta yönelme vardır. Ayrıca mukozada hipertrofi, derin vasküler yatakta genişleme mevcuttur. Bu hastalarda spontan geriye dönüş yoktur. Septal deviasyon ameliyatı sırasında diğer taraftaki kompansatris mukozaya da müdahale düşünülmelidir. Aksi takdirde postoperatif nazal konjesyon en sık görülen komplikasyon olarak karşımıza çıkmaktadır. Septum deviasyonu bulunan hastalarda, genellikle deviasyon tarafındaki konka hipotrofik, karşı taraf konka hipertrofik durumdadır (50). Bu hastalarda, septumdaki deviasyonun düzeltilmesinden sonra, hipertrofik konka küçülmekte ve unilateral nazal obstrüksiyona sebep olmaktadır (28, 47,51, 52).

1.1.4.8. Diğer Nedenlere Bağlı Rinitler

- 1- İrritatif madde maruziyeti
- 2- Sistemik hastalıklar
- 3- Emosyonel nedenler sonucu oluşabilir.

1.1.5. Konka Hastalıklarının Medikal Tedavisi

Konka disfonksiyonu oluşturan nedeni ortadan kaldırmaya yönelik veya sadece semptomları hafifletmeye yarayan değişik ilaç grupları mevcuttur. Bunlar (7):

- 1) Antihistaminikler
- 2) Dekonjestanlar
- 3) Kortikosteroidler
- 4) Antikolinergikler

5) Kromolin sodyum' dur.

1.1.6. Konka Hastalıklarında Cerrahi Tedavi

Medikal tedavi denenen hastalarda tedavinin yetersiz kaldığı durumlarda cerrahi tedavi gündeme gelir. Hastanın anterior rinoskopisinde konka hipertrofisi mevcutsa, bu hipertrofik konka öncelikle %2 pantokain ve %0.1 adrenalin emdirilmiş pamuk şeritler ile dekonjeste edilmelidir. Dekonjesyon sonrası hasta rahatlıyorsa hastanın yapılacak cerrahiden yarar göreceği söylenebilir. Hastada dekonjesyon sonrası rahatlama olmaması durumunda iki olasılık vardır; konka kemiğinde büyüme veya konka bülloza gibi bir patoloji ya da rinitis medikamentosa nedeniyle dekonjesyona direnç söz konusudur. Konkaya dokunularak bu iki olasılık ayırt edilebilir(34).

Konkalara yönelik cerrahi tedavi yöntemleri beş ana başlık altında incelenebilir(34):

- 1) Enjeksiyon teknikleri
- 2) Mekanik yöntemler
- 3) Destruktif yöntemler
- 4) Eksizyonel yöntemler
- 5) Nörektomiler

1.1.6.1. Enjeksiyon Teknikleri

Kortikosteroid enjeksiyonu: Genellikle alt konkanın dekonjesyonu sağlandıktan sonra kortikosteroidli preparatlar (Triamsinolon asetat, Triamsinolon diasetat) alt konka anterioruna intramukozal olarak enjekte edilir. Etkisi ilk haftada başlar ve altı hafta devam eder. Sistemik steroid yan etkileri görülmez. Ancak nadir de olsa retinal arter vasospazmına veya embolisine bağlı körlük olguları bildirilmiştir (7,53).

Sklerozan madde enjeksiyonu: %5 sodyum marrhuate enjeksiyonu ile konka küçütülmesidir, günümüzde artık terk edilmiştir(10-12).

1.1.6.2. Mekanik Yöntemler

Alt konka lateralizasyonu: Mekanik olarak alt konkanın lateralize edilmesidir. Alt konka laterale yerleştirilen bir elevatör yardımıyla alt konkanın önce mediale ve sonrasında laterale doğru itilmesi ile yapılır. Kırıgım tam

olduğundan emin olunana kadar işlem birkaç kez tekrarlanmalıdır. Bu işlem kolay olmasına rağmen total konka hacminde değişiklik olamaması ve konkanın genelde eski pozisyonunu alması nedeniyle burun tıkanıklığına çözüm olmamaktadır (34, 36).

1.1.6.3. Destruktif Yöntemler

Bu yöntemler konka kitlesinin doğrudan yok edilerek veya fibrozise uğratılarak küçültülmesini amaçlar.

Koteterizasyon: Elektrokoterizasyon yoluyla konkanın küçültülmesi işlemi gerçekleştirilir. Değişik koteterizasyon yöntemleri mevcuttur. Ekstra veya submukozal olarak uygulanabilir (54).

Kriyocerrahi: Genelde sıvı nitrojen ve sıkıştırılmış gaz içeren aparatların bir prob ile konkaya temas ettirilmesi ile uygulanır. Lokal anestezi sonrası probun 30 saniye civarında konkaya temas etmesi yeterlidir. Donma sonrası prob konkaya yapışır. Bu nedenle prob doku eriyene kadar yerinden çıkarılmaz. Konka ile temas uzun sürerse nekroze olan alan artar. İşlem sonrası kabuklanma, kanama olabilir. İşlemin etkisi bir yıl civarında sürer daha sonra tekrarlama gerektirir (34, 37, 55).

Lazer: Lazerin konka cerrahisinde kullanımının en büyük avantajı kanama kontrolüdür. Lokal anestezi altında uygulanabilir. Genellikle tampon gerektirmez. Karbondioksit, YAG (yttrium-aluminum-garnet), Holmium veya KTP (potasyum-titanil fosfat) lazerler konka cerrahisinde kullanılmaktadır. Pahalı bir ekipman gerektirmesi, yansıyan ışına bağlı istenmeyen bölgenin yakılması ve konkanın posterior bölgesine ulaşma gücü gibi dezavantajları vardır (34).

Argon plazma koagülasyonu: Yüksek frekanslı bir elektrokoter tekniğidir. Doku teması olmadan elektrik akımını iyonize argon gazı yolu ile iletmektedir(34).

Radyofrekans enerji kullanımı: Radyofrekans enerjisi, yüksek frekanslı elektrik akımın hastaya aktarılarak, hastanın elektrik akımı devresinin bir parçası haline getirildiği kullanım şeklidir. Radyocerrahi veya radyofrekans doku ablasyon tekniği, yüksek frekanslı akımın dokudan geçirilerek hızla ve istenen bölgelerde ısınma sağlaması ve buna bağlı hacim küçülmesi prensibine dayalı olarak çalışır (2, 56).

1.1.6.4. Eksizyonel Yöntemler

Total türbinektomi: Yirminci yüzyılın başlarından günümüze kadar gelen bir tekniktir. Konkaya anestezi uygulandıktan sonra konka mediale doğru kırılır ve

bir makas yardımıyla yapışma yerine en yakın yerden kesilir. İşlem sonrası burun tamponu gerekir. Postoperatif kanama ve uzun süreli kabuklanma görülebilir. Kanama oranı değişik oranlarda verilmiştir. Bazı çalışmalarda total turbinektomi sonrası atrofik rinit olduğu bildirilmiştir. Aşırı patent hava pasajı nedeniyle farenkste kuruluk hissi aşırı sıcak ve soğuğa duyarlılık oluşabilir (57, 58).

Submuköz konka rezeksiyonu: Konka kitlesini küçültürken aynı zamanda konkayı örten mukozayı ve mukozanın fizyolojik fonksiyonlarını korumak amacıyla geliştirilmiştir. Bu yöntemde amaç alt konka kemiğinin çevre mukozadan disseke edilerek dışarı alınmasıdır. Mukozayı koruması nedeniyle konka fonksiyonlarını bozmamaktadır. İnférieur konka kemiğinin hipertrofik olduğu durumlarda oldukça faydalı bir yöntemdir (57).

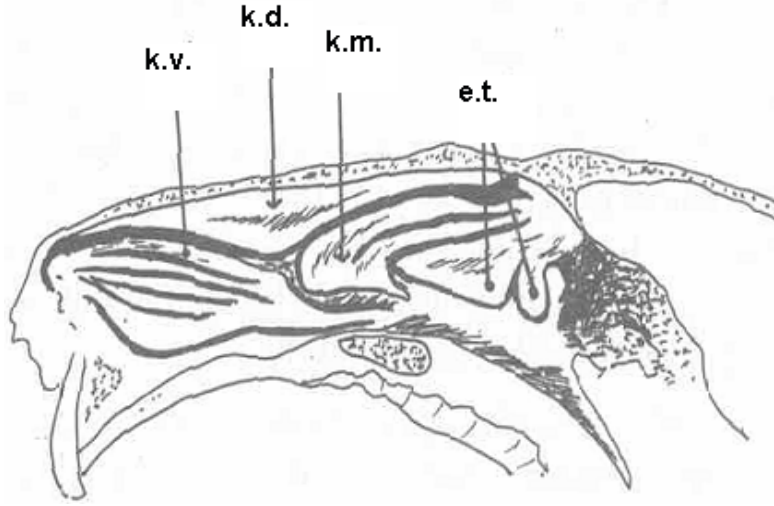
Türbinoplasti: İlk defa 1911'de Freer tarafından tarif edilmiştir, tekniği geliştiren ve popülerize eden ise Mabry'dir. Bu teknikte konkanın medial mukozası korunmaktadır. Postoperatif kanama, kabuklanma ve sineşi riski, parsiyel ve total konka rezeksiyonlarından daha azdır (58).

1.1.6.5. Nörektomiler

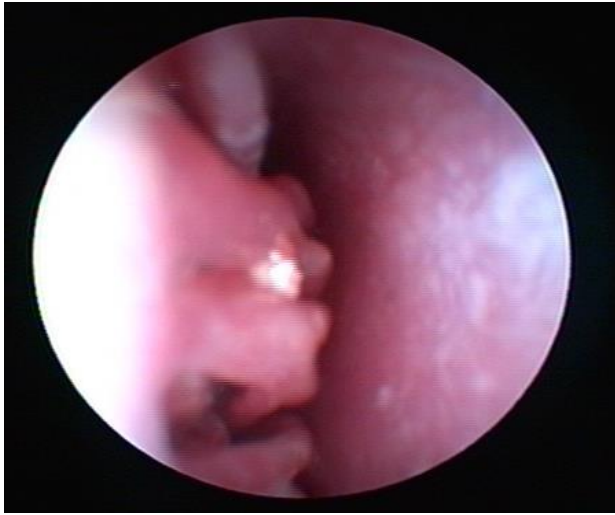
Belirgin burun akıntısı olan durumlarda özellikle vazomotor rinitte önerilir. Vidian sinire trans-nazal, trans-septal, trans-antral yöntemlerle yaklaşılabilir. Vidian sinir bu yöntemlerden biri ile bulunduktan sonra kesilir. Postoperatif dönemde baş ağrısı, yüzde ağrı gibi şikâyetlere yol açabilir. Sinir komşuluğundaki kranyal sinirler de operasyon esnasında hasar görebilir (58).

1.1.7. Tavşan Lateral Nazal Duvarı Anatomisi

Tavşan lateral nazal duvarında dört adet konka bulunmaktadır: Konka nasalis ventralis, konka nasalis media, konka nasalis dorsalis ve endoturbinalia. Konka nasalis ventralis ve konka nasalis media'ya maxilloturbinal, konka nasalis dorsalis ve endoturbinalia'ya ethmoturbinal konka da denilmektedir. Konkaların yapısı, tavşan lateral nazal duvarının anatomisini insanlardan farklı hale getirmektedir. Her biri tek parça olan insan konkalarına karşın, tavşanda konkalar girintili çıkıntılı sahalardan oluşur (Şekil 3-4) (59).



Şekil 3. Tavşan lateral nazal duvarı (k.v.:konka nazalis ventralis, k.d.: konka nazalis dorsalis, k.m.: konka nazalis media, e.t.: endoturbinalia) (59)



Şekil 4. Tavşan lateral nazal duvarının endoskopik görüntüsü (sağ)

1.1.8. OK-432

OK-432 güçlü bir inflamasyon indükleyici ajandır ve lenfatik malformasyonlarda gösterdiği skleroterapi etkisi çeşitli sitokinleri artırıcı etkisine bağlıdır. OK-432'nin makrofajları da içeren birçok hücre tipini etkileyerek bu hücrelerden IFN- γ , TNF- α , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 ve IL-18 gibi çeşitli sitokinlerin üretimini artırdığı tespit edilmiştir. Lokal olarak orta derecede inflamatuvar cevaba neden olur ve bu da lenfatik malformasyonlarda endotelial hasar ve mükemmel küçülme ile sonuçlanır. (60, 61)

OK-432 A grubu streptokokus pyogenes bakterilerinden ısı ve penisilin ortamında oluşturularak kurutulup dondurulan biyolojik bir üründür. İlk defa Okomato ve Koshimara'nın çalışmaları esas alınarak üretilmiştir. St. Pyogenes hücreleri penisilin ortamında 37°C de 20 dk, 45°C de 30 dk ısıtıldığında bu hücrelerin antitümoral aktivitesi artmakta buna karşılık toksin üretim kapasitesi azalmaktadır. Bu sayede insanda enfeksiyon gelişmemektedir (62-65).

Klinische Einheit (KE) OK-432 dozu için bir ölçü birimi olarak kullanılır ve 1 KE yaklaşık 1x10⁸ hücre içeren 0.1mg kurutulup dondurulmuş streptokoka karşılık gelir. OK-432 sistemik (intramüsküler, subkutan veya intradermal) uygulanabildiği gibi spesifik kanserlerde intratümöral veya intraserözal da uygulanabilir. OK-432 penisilin içerdiğinden aşırı duyarlılık reaksiyonlarına karşı dikkatli olunmalıdır (65).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezi'nden (FÜDAM) temin edilen ağırlıkları 2500-3500 gr (ortalama 3000 gr) arasında değişen 21 Yeni Zelanda türü erişkin tavşan üzerinde, Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurul'undan 04.4.2013 tarih ve 43 sayılı onay alınarak yapıldı. Denekler, rastgele seçilerek üç gruba ayrıldı.

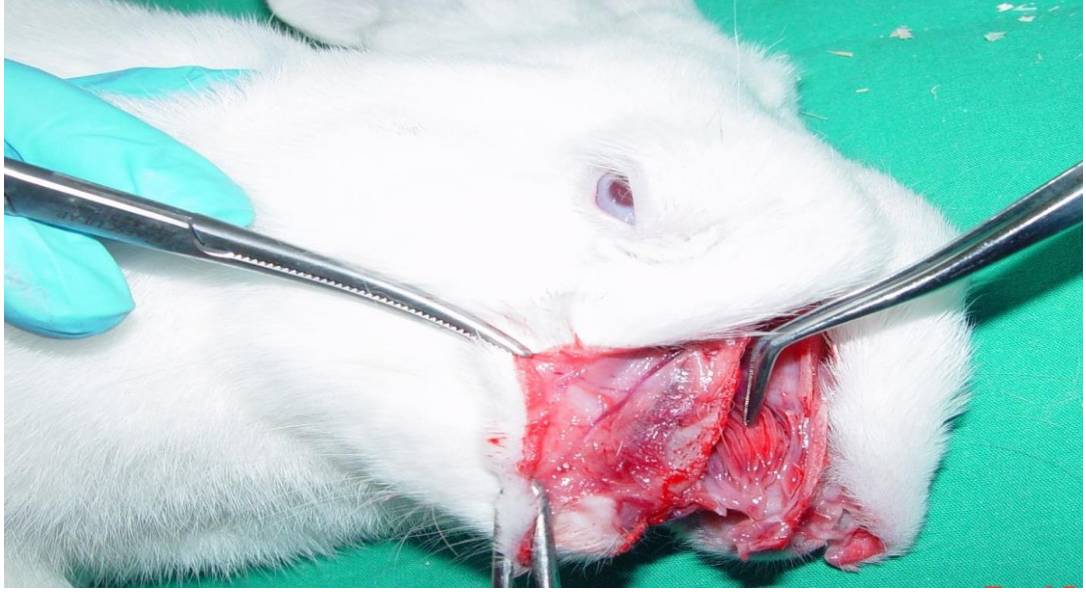
Grup I (n=7 denek, 14 konka): 3 hafta arayla iki kez 0.2 ml OK-432 (Chugai Pharmaceutical Co, Tokyo, Japan)konka nazalis ventralisin 1/3 ön, orta ve arka kısma uygulanan grup.

Grup II (n=7 denek, 14 konka): 3 hafta arayla iki kez 0.5 ml OK-432 konka nazalis ventralisin 1/3 ön, orta ve arka kısma uygulanan grup.

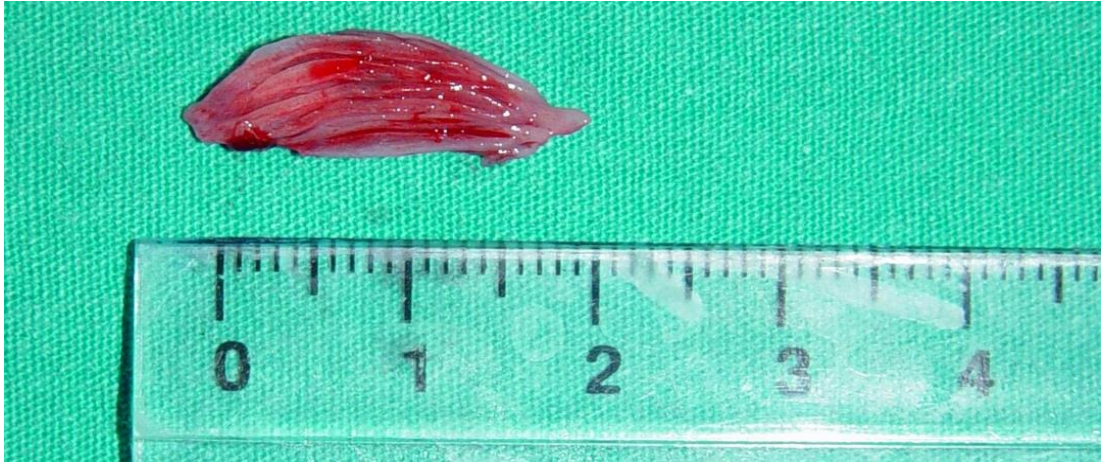
Grup III (Kontrol grubu, n=7 denek, 14 konka): 3 hafta arayla iki kez 0.6 ml fizyolojik salin konka nazalis ventralisin 1/3 ön, orta ve arka kısma uygulanan grup.

Çalışma gruplarındaki deneklerin tümüne aynı cerrah tarafından aynı standart teknik uygulanmıştır. Uygulamaya başlamadan önce deneklere 5 mg/kg ketamin (Ketalar, Eczacıbaşı İlaç, Türkiye) ve 2 mg/kg xylazin (Rompun, Bayer İlaç, Türkiye) intramusküler verilerek anestezi sağlanmıştır. Çalışma grubundaki hayvanların her iki konka nazalisventralisine 0,6 cc fizyolojik salin ile sulandırılmış OK-432 27 numara dental iğne ile konkaların 1/3 ön, orta ve posterioruna submukozal olarak uygulanmıştır.

Altı hafta sonra tüm denekler ketamin hidroklorür ile Ulusal Araştırma Konseyi Laboratuar Hayvan Kaynakları Enstitüsü Rehberi'ne uygun şekilde sakrifiye edilerek, inferior konkaları lateral rinotomi tekniğiyle total eksize edilmiştir. Spesmenler tamponlanmış %10'luk formaldehit içinde 24 saat bekletilip daha sonra alkol, ksilen ve sıvı parafin takibinden sonra parafin bloklar haline getirilerek bloklardan 5µm kalınlığında kesitler alındı. Kesitler hematoksilin-eosin ve Mason-trichrome ile boyandıktan sonra tüm spesmenler aynı uzman patolog tarafından ışık mikroskopu altında mukozal ülserasyon varlığı, goblet hücre miktarı, fibrozis, submukozal damarlanma ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu açısından değerlendirilmiştir.



Şekil 5.Tavşan lateral nazal duvarının lateral rinotomi tekniğiyle ortaya konması



Şekil 6.Tamamen çıkarılmış tavşan konka nasalis ventralisi

Bu parametreler semikantitatif olarak ölçülerek, her parametre için değişiklik yoksa (0), hafif derecede değişiklik varsa (1), orta derecede değişiklik varsa (2), belirgin derecede değişiklik varsa (3) puan şeklinde skorlanarak değerlendirildi.

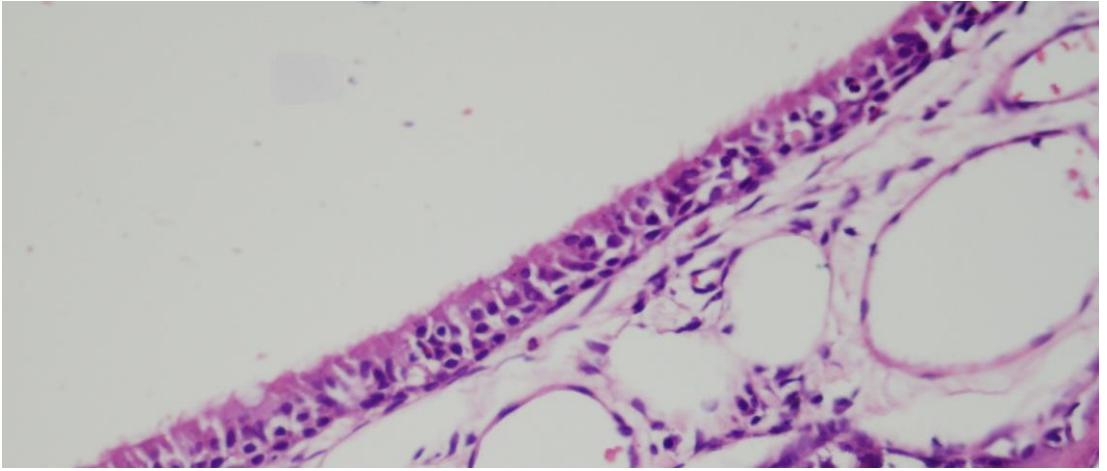
Tüm veriler SPSS 21 İstatistik programı kullanılarak değerlendirildi. Gruplar arasındaki karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi ve Kruskal-Wallis testi kullanılarak yapıldı. $P < 0.05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

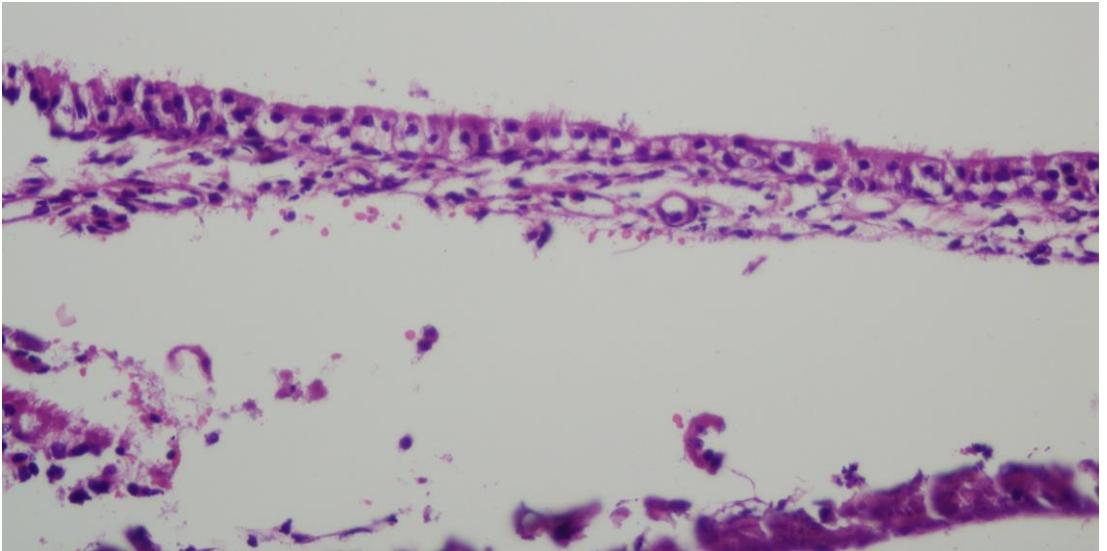
Tüm grupların ışık mikroskopik skorları Tablo 1’de verildi. Araştırılan parametreler açısından gruplar ayrı ayrı değerlendirildi.

Silya kaybı: Denek konkalarının grup I’de altısında hafif derecede; grup II’de beşinde hafif derecede, birinde orta derecede; grup III’de ikisinde hafif derecede silya kaybı saptanmıştır. Grup I ve grup II’deki sekiz konkada; grup III’deki oniki konkada silya kaybına rastlanmamıştır (Tablo 1) (Şekil 7, 8).

Silya kaybı açısından gruplar birbirleriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).



Şekil 7. Grup III’de normal silya yapısı (H.E. x400)



Şekil 8. Grup I’de hafif silya kaybı (H.E. x400)

Tablo 1. Deneklerin ışık mikroskopik skorları

PARAMETRELER	D. No	Grup I		Grup II		Grup III	
		Konka		Konka		Konka	
		1	2	1	2	1	2
Silya kaybı	1	1	0	0	1	0	0
	2	0	1	0	0	1	1
	3	0	1	1	1	0	0
	4	1	0	0	0	0	0
	5	0	0	1	0	0	0
	6	0	0	1	0	0	0
	7	1	1	0	2	1	1
Submukozal Damarlanmada Artış	1	2	2	2	2	1	1
	2	3	3	3	3	1	0
	3	2	2	3	3	0	0
	4	2	2	3	3	0	0
	5	3	3	2	2	0	0
	6	2	2	2	2	0	0
	7	2	2	3	3	1	1
Goblet Hücre Kaybı	1	1	1	0	0	0	0
	2	1	1	1	0	1	1
	3	0	0	1	1	0	0
	4	0	0	0	1	0	0
	5	0	0	1	1	0	0
	6	1	1	0	0	0	0
	7	0	0	1	0	1	1
İnflamatuar Hücre İnfiltrasyonu	1	1	1	2	2	0	0
	2	2	2	2	2	1	1
	3	2	2	2	2	0	0
	4	2	2	3	3	0	0
	5	1	1	2	2	0	0
	6	2	2	2	2	0	0
	7	1	1	3	3	1	1
Fibrozis	1	2	2	2	2	0	0
	2	2	2	1	1	0	0
	3	2	2	2	2	0	0
	4	2	2	2	2	0	0
	5	1	1	2	2	0	0
	6	1	1	2	2	0	0
	7	1	1	3	3	1	1
Epitelial Hasar	1	1	1	1	1	0	0
	2	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	1	0	0	0
	4	1	1	1	1	1	1
	5	1	1	0	1	0	0
	6	0	0	2	1	0	0
	7	0	0	0	0	1	1

Açıklama: 0: Yok, 1: Hafif, 2: Orta, 3: Şiddetli, D. No: Denek numarası.

Submukozal damarlanma artışı: Denek konkalarının grup I'de onunda orta derecede dördünde şiddetli; grup II'de altısında orta derecede, sekizinde şiddetli derecede; grup III'de altısında hafif derecede submukozal damarlanma artışı mevcuttu (Tablo1). Grup III'deki sekiz konkada submukozal damarlanma artışı yoktu (Şekil 9).

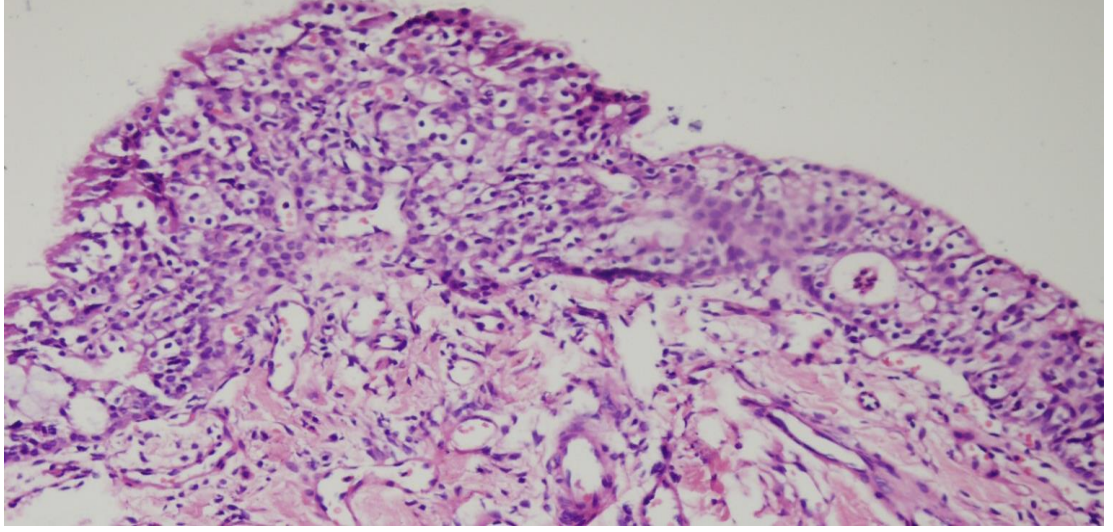
Submukozal damarlanma artışı açısından kontrol grubu, grup I ve grup II ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0.05$). Grup I ile II kendi arasında değerlendirildiğinde aralarındaki farklılık istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($p>0.05$).

Goblet hücre kaybı: Denek konkalarının grup I'de altısında; grup II'de yedisinde; grup III'de dördünde hafif derecede goblet hücre kaybı mevcuttu (Şekil 10). Grup I'de sekiz, grup II'de yedi, grup III'deki on konkada goblet hücre kaybı yoktu (Tablo1).

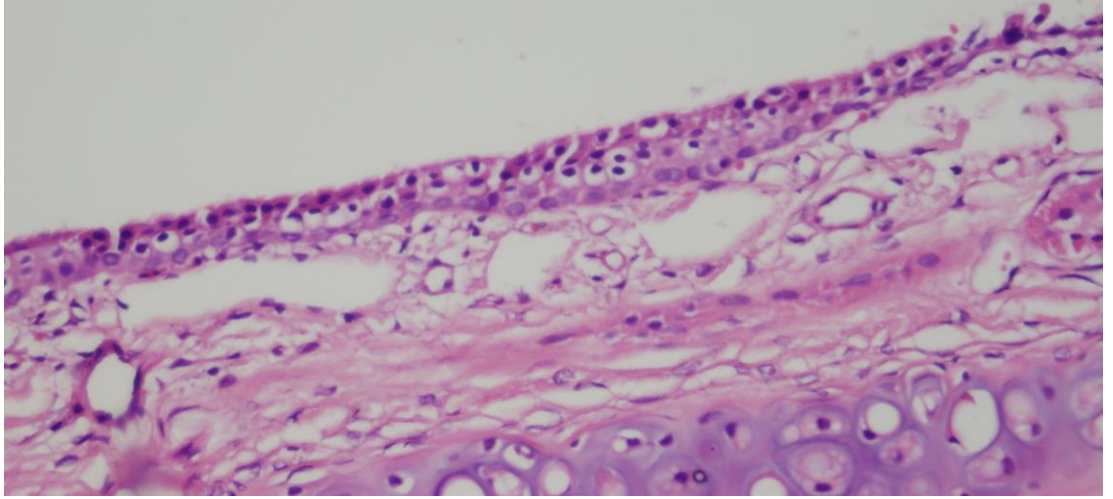
Goblet hücre kaybı açısından gruplar birbirleriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

İnflamatuvar hücre infiltrasyonu: Denek konkalarının grup I'de altısında hafif derecede, sekizinde orta derecede; grup II'de ikisinde hafif derecede, sekizinde orta derecede ve dördünde şiddetli derecede; grup III'de dört tanesinde hafif derecede inflamatuvar hücre infiltrasyonu mevcuttu (Şekil 11,12). Grup III'deki on konkada inflamatuvar hücre infiltrasyonu yoktu (Tablo 1).

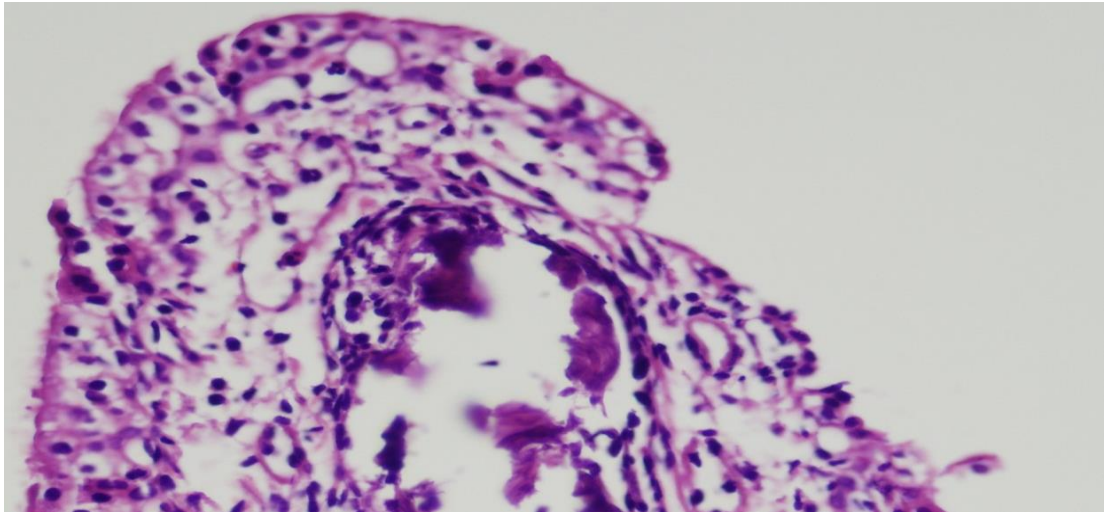
İnflamatuvar hücre infiltrasyonu açısından kontrol grubu ile grup I ve II karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0.05$). İnflamatuvar hücre infiltrasyonu açısından grup I ile II kendi arasında istatistiksel olarak değerlendirildiğinde aralarındaki farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p<0.05$).



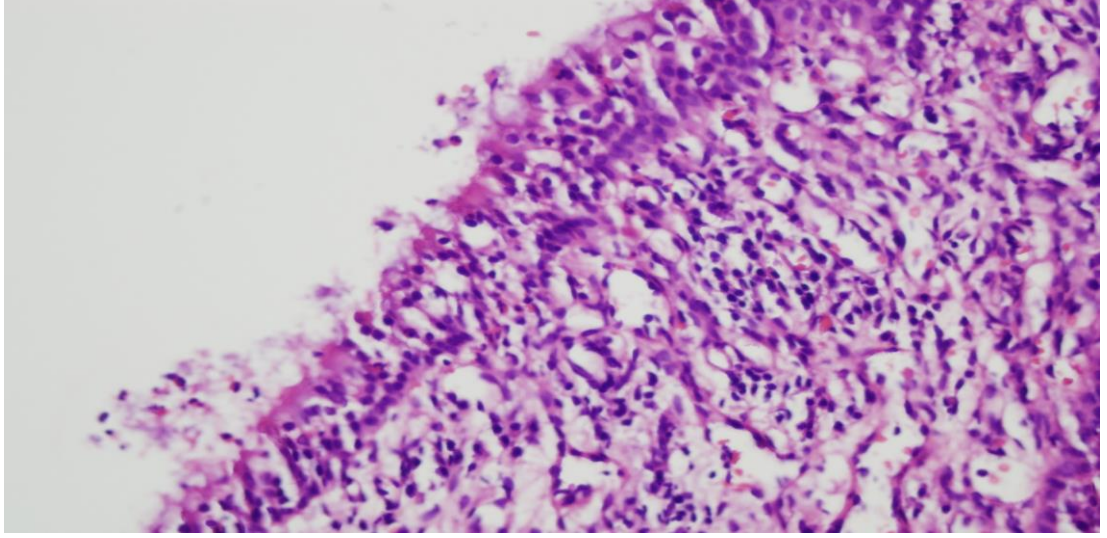
Şekil 9. Grup II'de şiddetli submukozal damarlanma artışı (H.E. x400)



Şekil 10. Grup I'de hafif goblet hücre kaybı (H.E. x400)



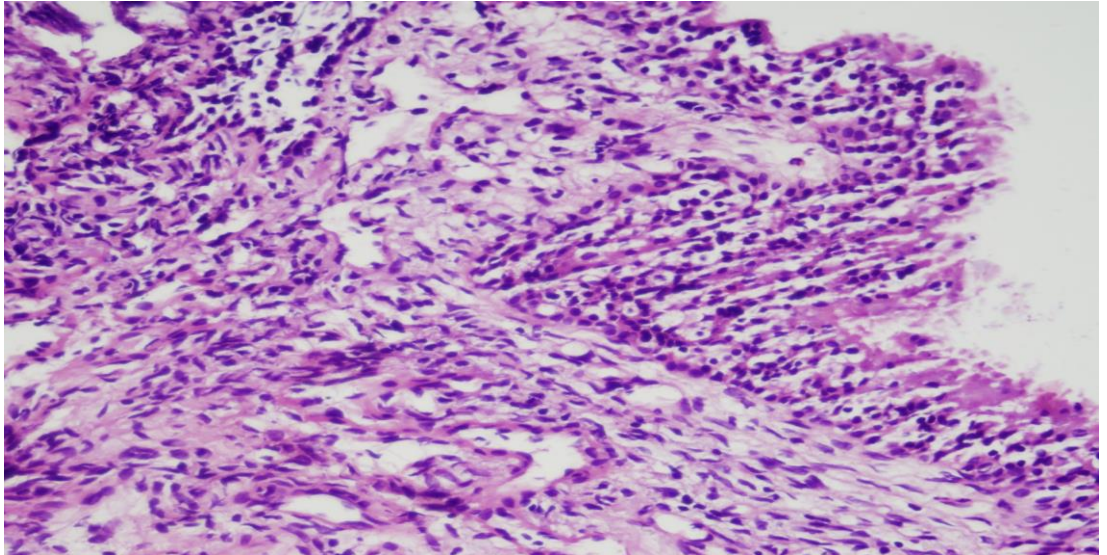
Şekil 11. Grup I'de hafif derece inflamatuvar hücre infiltrasyonu (H.E. x400)



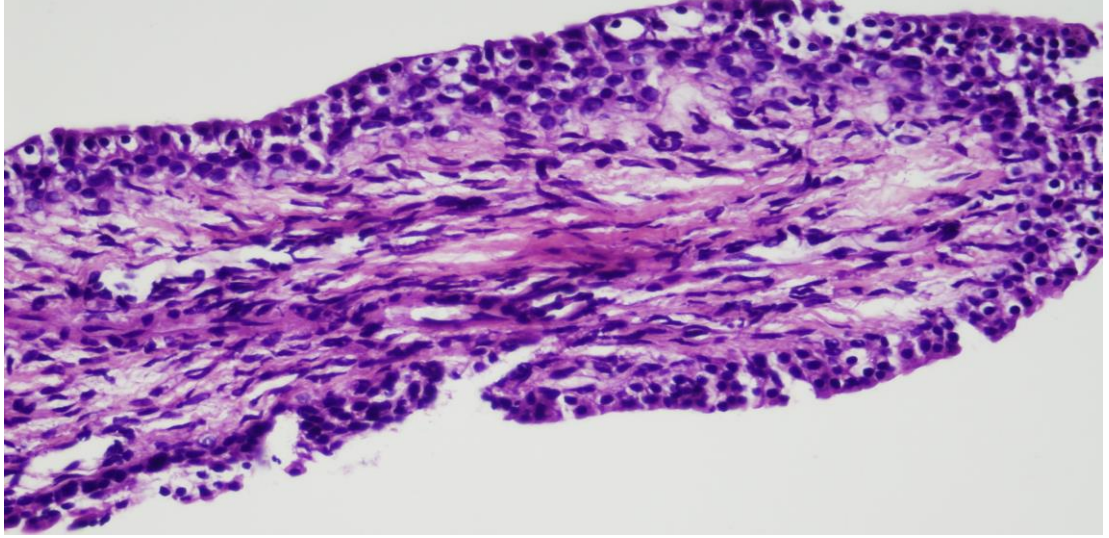
Şekil 12. Grup II’de şiddetli derece inflamatuvar hücre infiltrasyonu (H.E. x400)

Fibrozis: Denek konkalarının grup I’de altısında hafif derecede, sekizinde orta derecede; grup II’de ikisinde hafif derecede, on tanesinde orta derecede ve ikisinde şiddetli derecede; grup III’de ikisinde hafif derecede fibrozis saptandı (Şekil 13, 14). Grup III’deki on iki konkada fibrozis yoktu. (Tablo 1).

Fibrozis açısından kontrol grubu ile grup I ve II karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0.05$). Grup I ile II kendi arasında istatistiksel olarak değerlendirildiğinde aralarındaki farklılık anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).



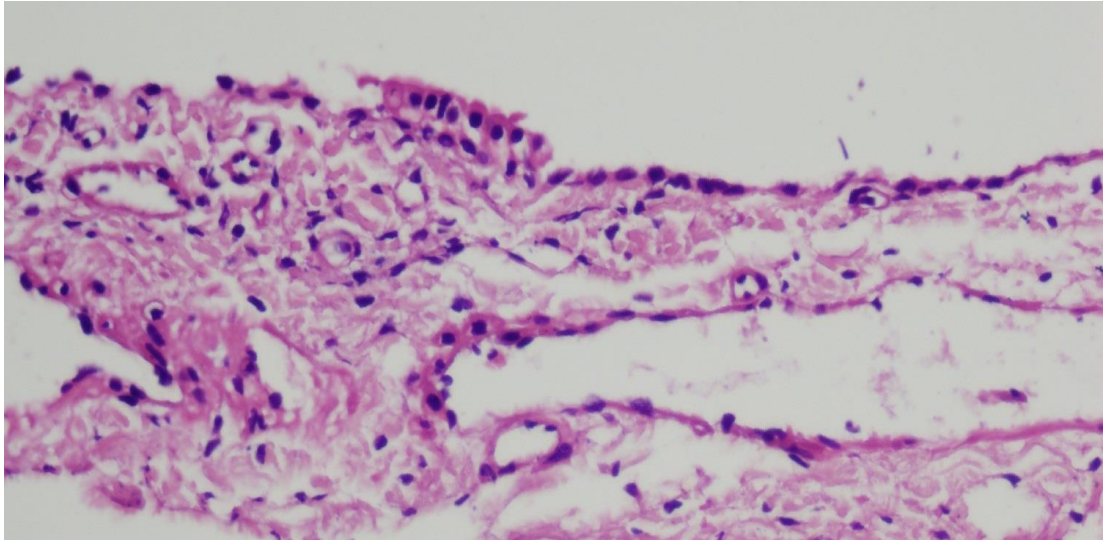
Şekil 13.Grup I’de orta derecede fibrozis (H.E. x400)



Şekil 14.Grup II’de şiddetli derecede fibrozis (H.E. x400)

Epitelyal hasar: Denek konkalarının grup I’de altısında hafif derecede; grup II’de yedisinde hafif derecede, birinde orta derecede; grup III’de dördünde hafif derecede epitelyal hasar saptandı (Şekil 15). Grup I’de sekiz konkada grup II’de altı konkada; grup III’deki on konkada epitelyal hasar yoktu (Tablo 1).

Epitelyal hasar açısından gruplar birbirleriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).



Şekil 16. Grup II’de orta derecede epitel hasarı (H.E. x400)

4. TARTIŞMA

Konkalar burun lateral duvarlarında yerleşmiş, iç yüzeyleri kemikle döşeli yüzeyleri burun mukozasıyla kaplı erektil organlardır(66, 67). Solunan havanın filtrasyonunda, nem ve ısı kontrolünde, havanın burun içerisinde yönlendirilmesinde rol oynamaktadır (68). Alt konka ve orta konka ön uçları hava iletimi sırasında laminer hava akımının türbülant hava akımına dönüşümüne aktif olarak katkıda bulunur (68, 69).

Konkalara bağlı olarak gelişen burun tıkanıklıkları mukozal veya kemik yapılarına bağlı olarak gelişebilir. Mukozal konka hipertrofilerinde genel olarak sebep alerjik rinit, non alerjik rinit, vazomotor rinit ve eosinofili sendromudur. Hipertrofi sıklıkla iki taraflıdır. Bununla birlikte, konkanın kemik ve mukoza hipertrofisinin genellikle kompanseuar olduğu düşünülmektedir (4-6).

Akut burun tıkanıklığının en sık sebebi viral rinitler; kronik burun tıkanıklığının ise en sık sebebi septum ve alt konka patolojileridir (70-72). Alt konka hipertrofileri septal deviasyondan sonra burun tıkanıklığına yol açan en sık ikinci nedendir. İnsanların yaklaşık olarak %20'sinde konka hipertrofisine bağlı burun tıkanıklığı şikâyeti vardır (1, 73).

Haight ve ark. (74), nazal mukozadaki volüm değişikliklerinin nazal dirençte değişimler yaptığını ve başlıca alt konkanın anterior kısmının nazal direncin değişiminde esas rol oynadığını bildirmişlerdir. Septum deviasyonu olan vakaların önemli bir kısmında konka disfonksiyonu da bulunmaktadır. Bu hastalarda deviasyonun karşı tarafında kompanseuar konka hipertrofisi meydana gelmektedir. Sadece septuma müdahale edilen, konkalara yönelik herhangi bir tedavi yapılmayan bu hastalarda burun tıkanıklığı semptomu devam etmekte ve yapılan tedavi amacına ulaşamamaktadır. İleri derecede konka hipertrofisi burnun fizyolojik fonksiyonlarını bozmaktadır. Özellikle respirasyon, koku alma, solunan havanın nemlendirilmesi ve sesin rezonansı, hipertrofinin şiddetine göre değişmektedir (75-77).

Konka hipertrofilerine bağlı burun tıkanıklıklarının tedavisinde medikal ve cerrahi yöntemler kullanılmaktadır. Topikal veya sistemik etkili dekonjestanlar ve topikal steroid tedavisi uygulamaları ilk basamak tedavide uygulanan medikal tedavi yöntemleridir. Ancak medikal tedavi yöntemleri her vakada başarılı olamamakta, sıklıkla cerrahi tedaviye gereksinim duyulmaktadır. Konka hipertrofilerinin cerrahi

tedavisinde uygulanan tedavi seçeneklerinin çok olması, tek başına ideal bir yöntemin olmadığına göstergesidir (78-80). Konka cerrahisinde uygulanacak ideal yöntemin konka volümünü azaltan, fizyolojik fonksiyonu koruyan ve komplikasyonlara yol açmayan bir yöntem olması gerekmektedir (56).

Konka hipertrofilerinin cerrahi tedavisinde konkaya kortikosteroid injeksiyonu, kriyocerrahi, elektrokoterizasyon, out-fracture, total veya parsiyel turbinektomi (PT), submukozal rezeksiyon, lazer yardımıyla turbinoplasti ve radyofrekansla doku ablasyonu (RFDA) gibi pek çok cerrahi tedavi seçeneği uygulanmaktadır (81).

Cerrahi yöntemlerden total turbinektomi sonrası %75'e varan oranda enfeksiyon, kabuklanma, kanama, sineşi ve septum perforasyonu gibi komplikasyonların yanında atrofik rinit, osteonekroz, boş burun sendromu gibi geç dönem komplikasyonların gelişmesi nedeniyle bu yöntem genellikle kullanılmamaktadır (56). Ayrıca bu yöntemin uygulanması esnasında transfüzyon gerektirecek kadar ciddi kanama olguları bildirilmiştir (82, 83). Bu yöntemle ilgili diğer bir çalışmada, total konka rezeksiyon sonrası havanın yetersiz ısıtılması ve iyi nemlendirilememesi sonucunda nazal mukozada kuruluk, kabuklanma, üst ve alt solunum yollarında enfeksiyon, atrofik rinit ve rinitis sikka gelişebileceği vurgulanmıştır (84).

Günümüzde total turbinektomi yerine parsiyel konka rezeksiyonları ve submukozal teknikler daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu yöntemdeki temel amaç rezeksiyon sırasında çıkarılan submukozal kemik ve yumuşak dokuyu örtecek yeterli miktarda mukozal örtünün bırakılmasıdır. Jackson ve ark. (85) parsiyel turbinektomi sonrası olguların %41-90'ında nazal hava yolunda düzelme olduğunu bildirmişlerdir. Parsiyel konka rezeksiyonları enfeksiyon, uzun süre hastanede kalış, sineşi, atrofik değişiklikler, kanama, kabuklanma, tampon gerektirmesi ve tampona bağlı baş ağrısı gibi sorunlara neden olmaktadır (86, 87) . Submüköz konka rezeksiyonu daha az komplikasyon oranı (%14) ve daha yüksek hasta memnuniyeti olan bir teknik olmasına rağmen kanama en yaygın komplikasyondur (88).

Alt konka volümünü azaltırken mukozaya zarar vermeyen submukozal yöntemlerden biri de mikrobebrider ile submukozal konka rezeksiyon yöntemidir (56). Bu teknikte kanama, sineşi, mukozal hasar gibi komplikasyonlar %62 oranında

rapor edilmiştir. Mabry ve ark.'nın (89) yaptığı çalışmada mikrodebrider ile submukozal konka rezeksiyonu uygulanan hastalarda postoperatif birinci yılda nazal kabuklanma oranının %15, nazal akıntı oranının %33 ve nazal açıklıktan memnuniyet oranının %80 olduğu bildirilmiştir.

Kriotürbinektomi efektif, basit uygulanabilir olan, operasyon sonrası kanama ve atrofik rinit oluşma riski bulunmayan bir tedavi metodu olmasına rağmen sonuçları diğer yöntemlere göre başarılı bulunmamıştır (79). Operasyon sonrası duyulan baş ağrısı, tedavinin yetersizliği, kabuklanma, sineşi ve atrofi bu yöntemin gözlenen komplikasyonlarıdır (1,90).

Son yıllarda, kulak burun boğaz hastalıklarında uygulamaya giren lazer, konka cerrahisinde de kullanılmaya başlanmıştır. Bu amaçla argon lazer, potasyum-titanil fosfat (KTP/532) lazer, Ho: YAG lazer, Nd- YAG lazer ve CO₂ lazer kullanılarak alt konka mukozası ve submukozasının vaporizasyon veya eksizyonu ile yapılan türbinektomi seçenekleri tanımlanmıştır. Lazerin kullanıldığı bu yöntemlerde başarı oranı %50-100 arasında değişmekle beraber operasyon sonrası ağrı, kanama, kabuklanma ve sineşi bu yöntemlerin komplikasyonları arasında yer alır (78, 91). Lazerin kullanılmasıyla serömüsünöz glandlarda ve vasküler yapılarda atrofiye neden olarak konka hacmini küçültmek hedeflenir. Ancak Hol ve Huizing'e (81) göre optimal volüm redüksiyonu sağlarken, mukosilyer fonksiyon korunamaz ve fonksiyonel hasarlar geri dönüşümsüz olarak meydana gelebilir.

Alt konkanın lateralizasyonu (out-fracture) minimal morbiditesi olan bir tekniktir. Ancak konka hacminde değişiklik yapmaması ve konkanın tekrar eski pozisyonuna dönmesi nedeniyle başarısız bir yöntem olduğu ve diğer yöntemlere birlikte kullanılabileceği rapor edilmiştir (34, 36, 92).

Submüköz diatermi alt konka hipertrofinde kullanılan diğer bir yöntemdir. Alt konkanın submukozasında yumuşak doku nekrozu oluşturulmakta, oluşan fibrozisle alt konkadaki büyümeden sorumlu olan venöz sinüsoidlerin gelişmesi önlenmektedir. Konka stromasındaki sinüzoidlerde desktrüksiyon oluşturulur ve hacim küçültülür. Ayrıca ısı etkisi ile submüköz kolinerjik sinir liflerinde kopmalara, sekretuar glandların sayısında ve aktivitesinde azalmaya sebep olur. Böylece hem nazal obstrüksiyon, hem de sekresyon azalır. Burun kanaması, alt konka kemiğinin sekestrasyonuna bağlı kronik pürülan akıntı ve kabuklanma bu yöntemin bildirilen

kompliksiyonlarıdır (93). Jackson ve ark. (85) vakaların %30' unda submukozal elektrokoter ablasyonu sonrası nazal sineşi başlangıcını tariflemişlerdir. Passali ve arkadaşlarının (1) çalışmasında, elektrokoter nazal obstrüksiyona en az etkili ve fonksiyona en çok zarar veren teknik olarak belirtilmiştir.

Radyofrekansla doku ablasyonu ile alt konka cerrahisinde nazal obstrüksiyon şiddeti ve sıklığı ile ilgili başarı %81-100 arasında bildirilen bir yöntemdir (94). Bu yöntemde ısının kaynağı elektrod olmayıp, dokunun kendisidir. Elektrotta oluşan değişken akım sonucu, dokuya etki eden elektromanyetik alan iyonların hareketine neden olur ve bu esnada iyonların moleküllerle çarpışması sonucu dokuların ısınması gerçekleşir. Hedef dokunun ısısının 60°C ile 90°C arasında bir sıcaklığa ulaşabileceği bildirilmiştir (94-96). Bu yöntemle, submukozal termal lezyon oluşturularak fibrozis ve yara kontraksiyonu sağlanmakta ve böylece doku hacminde küçülme meydana gelmektedir (68).Kaplama ve ark. (97)radyofrekans ablasyon yönteminin özellikle epiteliyal hasar ve diğer histopatolojik değişikliklere neden olmaması açısından konka cerrahisinde submuköz diatermiye göre daha güvenilir bir yöntem olduğunu bildirmişlerdir. Bu yöntemin kompliksiyonları arasında kanama, erken dönemde kabuklanma yer alır (98, 99).

Günümüzde özellikle vazomotor rinit, medikamentöz rinit ve allerjik rinitin sebep olduğu konka hipertrofilerinde enjeksiyon teknikleri de kullanılmaktadır. Genellikle alt konkanın dekonjesyonu sağlandıktan sonra kortikosteroid preparatları (triamsinolon asetat, triamsinolon diasetat) alt konka anterioruna intramukozal olarak enjekte edilir. Etkisi ilk haftada başlar 3-6 hafta devam eder. Bu uygulamada sistemik steroidin yan etkileri görülmez (7, 53, 100). Steroid enjeksiyonu sonrası retinal arterde refleks vazospazm ve retrograd emboliye bağlı körlük gelişebildiği rapor edilmiştir (101).

Literatürde inferior konkaya sklerozan enjeksiyonu ile ilgili sınırlı sayıda çalışma vardır. Swift ve ark. (102) inferior konkaya etanolamin oleat enjeksiyonu uygulayarak konka hacminde belirgin küçülme saptamışlardır. Lafayette (103) sklerozan maddeler olan sodyum salisilat vemerkurik klorid solusyonlarını inferior konkaya submukozal enjekte edip dikkate değer sonuçlar elde etmiştir. Fakat bu sklerozan maddelerin kullanılmasına bağlı piyemi, renal disfonksiyon, pulmoner

emboli vakalarının bildirilmesi üzerine bu maddeler artık kullanılmamaktadır (104, 105).

Picibanil (OK-432), A grubu streptokokus pyogenes bakterilerinden ısı ve penisilin ortamına oluşturularak kurutulup dondurulan biyolojik bir sklerozan üründür. Bu preparat malign tümörlü hastaların tedavisinde immünoterapötik ajan olarak kullanılmaktadır ve bu antitümöral etki sayesinde günümüzde skleroterapi uygulamalarında yerini almıştır. OK-432 sıklıkla baş ve boyun bölgesindeki kistik lezyonlarda kullanılmaktadır. Bu materyal endotelial hücreler üzerinde inflamasyona neden olarak kist duvarını destrükte etmekte, fibrozis oluşmakta ve böylece lezyonun küçülmesini sağlamaktadır (12). Hamamoto ve ark. (106) tavşan akciğerlerine tümör hücreleri inokülasyonu sonrası oluşturulan akciğer tümöründe radyofrekans ablasyon ve picibanil kombinasyonunu kullanarak sistemik bir antitümör immünitesi sağladıklarını rapor etmişlerdir. Literatürde Picibanil'in ranula tedavisinde kullanımı ile ilgili birçok çalışma mevcuttur (107-110). Chang ve ark. (111) rekürren ya da progresyon gösteren tiroid nodülüne sahip 48 hastada picibanil kullanarak başarılı sonuçlar elde etmişlerdir.

Literatürde picibanil preparatının konkalar üzerindeki etkisinin araştırılmasıyla ilgili herhangi bir çalışma yoktur. Biz bu sklerozan maddenin tavşanların inferior konkaları üzerinde ne tür histopatolojik etkilere neden olduğunu araştırdık. Bizim çalışmamızda silya kaybı, goblet hücre kaybı ve epitelyal hasar hafif düzeyde iken submukozal damarlanma artışı, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve fibrozis anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Submukozal diatermiye goblet hücre kaybı sayesinde sekresyon azalmakta fakat doku destrüksiyonunun miktarını ölçmenin zor olduğu özellikle silya kaybı göz önüne alındığında ve bu destrüksiyon mukosilyer epiteli önemli ölçüde etkileyebildiği rapor edilmiştir (112). Hol ve Huizing (81) lazer kullanımının optimal volüm redüksiyonu sağlarken, mukosilyer fonksiyonu koruyamadığı ve geri dönüşümsüz fonksiyonel hasarlara neden olabileceğini tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda hafif düzeyde silya kaybı görüldü, çalışma grupları ile kontrol grubu arasında silya kaybı açısından anlamlı fark görülmedi ($p=0,101$).

Bizim yaptığımız çalışmada elde edilen histopatolojik değişiklikler literatürdeki yapılan çalışmalarla karşılaştırıldığında en fazla radyofrekans ablasyon yöntemiyle elde edilen bulgularla benzerlik göstermiştir. Berger ve ark. (113)

yaptıkları çalışmada radyofrekans yapılan alanlarla, yapılmayan komşu bölgeler kıyaslandığında, aralarındaki belirgin yapısal değişiklikleri kalitatif değerlendirmelerle göstermiştir. Epitel altında dağılmış inflamatuvar hücre infiltrasyonları, fibrozis, submukozal stroma boyunca çok sayıda damarlanma tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda da Berger ve ark.'nın (113) tespit ettiği yoğun inflamatuvar hücre infiltrasyonu, submukozal damarlanma artışı görülürken çalışma gruplarındaki fibrozis kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu ($p=0,000$). Ayrıca çalışmamızda, fibrozis 0.5 ml OK-432 kullanılan grup II de 0.2 ml kullanılan grup I ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,019$). Kaplama ve ark. (97) tavşan konkalari üzerinde radyofreanks ablasyon ile submüköz diatermi yöntemini karşılaştırdıklarında radyofrekans ablasyon yönteminde uygulanan konkalarda hafif derecede inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve submukozal damarlanma artışına karşın belirgin fibrozis tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda da Kaplama ve ark.'ninkine (97) benzer olarak hafif derecede inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve submukozal damarlanma görülürken anlamlı düzeyde fibrozis tespit edildi. Coste ve ark. (114) yaptıkları çalışmada radyofrekans ile konka redüksiyonunun epitelyal hasara sebep olmadığını, silya ve goblet hücrelerinde bir kayba rastlanmadığını bildirmişlerdir. Submüköz konka rezeksiyonları haricinde uygulanan diğer cerrahi yöntemlerin nazal epiteli, radyofrekans uygulaması kadar koruyamadığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise hafif düzeyde silya kaybı ve epitel hasarı görülmüştür. Zborayova ve ark. (115), radyofrekans ile lazerin alt konkalarda meydana getirdiği histopatolojik değişiklikleri karşılaştırmışlardır. RF uygulanan gruptan alınan spesmenlerde, intakt yüzey epiteli ve fibrozis; lazer uygulanan gruptan alınan spesmenlerde ise nekroz ve ülserasyon, mukozada fibrin çökeltisi ve yüzey epitelinde hasar tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda da anlamlı düzeyde fibrozis görülürken hiçbir denekte nekroz veya ülserasyon tespit edilmedi.

OK-432'nin literatürdeki başarılı tedavi etkisine ek olarak önemli avantajları da vardır. İlki güvenilir olmasıdır. Tedavinin önemli bir parçası olan lokal enflamasyon dışında başka bir komplikasyon bildirilmemiştir(116-123). Son yıllarda OK-432'nin in utero uygulanmasına ait vaka takdimleri de yayınlanarak OK-432' nin güvenilirliği arttırılmıştır(124).

Sonuç olarak çalışmamızda OK-432 uygulanan konkalarda silya kaybı, goblet hücre kaybı ve epitelyal hasar hafif düzeyde iken submukozal damarlanma artışı, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve fibrozis anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0,005$). Özellikle fibrozis göz önüne alındığında bu parametrenin yüksek olması konkaların küçüldüğünün ve dolayısı ile hava pasajının rahatladığının belirtisi olarak kabul edilebilir. Bu histopatolojik değişiklikler literatürdeki yapılan çalışmalarla karşılaştırıldığında en fazla radyofrekans ablasyon yöntemiyle elde edilen bulgularla benzerlik göstermiştir. Bu yüzden biz OK-432 kullanımının konka hipertrofilerinin tedavisinde alternatif bir yöntem olabileceğini düşünmekteyiz.

5. KAYNAKLAR

1. Passali D, Laureiello M, Bellussi L, Anselmi M. Treatment of hypertrophy of the inferior turbinate: Long – term results in 382 patients randomly assigned to therapy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1999; 108: 569-575.
2. Myrthe K, Hol S, Huizing EH. Treatment of inferior turbinate pathology. *Rhinol* 2000; 38: 157- 176.
3. Kridel RW, Kelly PE, MacGregor AR. Nazal Septum. Cummings Otolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi, 4. Baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri,(Çeviri editörü) Koç C, 2007: 1001-1026.
4. Chen YL, Liu CM, Huang HM. Comparison of microdebrider-assisted inferior turbinoplasty and submucosal resection for children with hypertrophic inferior turbinates. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2007; 71: 921- 927.
5. KizilkayaZ, Ceylan K, Emir H, Yavanoğlu A, Unlu I, Samim E, et al. Comparison of radiofrequency tissue volume reduction and submukosal resection with microdebrider in inferior turbinate hypertrophy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 138: 176-181.
6. Younger RAL, Denton AB. Controversies in turbinate surgery. *Facial Plast Surg Clin North Am* 1999; 3: 11-16.
7. Mabry RL. Corticosteroids in rhinology. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1993; 108: 768- 770.
8. Brain D. The nasal septum. Kerr AG, Groves J (editors). *Scott-Brown's Otolaryngology*.5. ed. London: Butterworths, 1987: 154- 179.
9. Hol MK, Huizing EH. Treatment of inferior turbinate pathology: a review andcritical evaluationof the differenttechniques.*Rinology* 2000; 38: 157-66.
10. American Society of Gastroenterology Technology Status Evaluation Report: Sclerosing agents for use in GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2007; 66: 1–6.
11. Dietzek C L. Sclerotherapy: introduction to solutions and techniques. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther* 2007; 19: 317–324.

12. Herrera MA, Di Segni R, Kaye KW. Embolization of the internal spermatic vein with mechanical devices for the treatment of varicocele. In Castaneda-Zuniga WR, Tadavarthy SM, (ed). *Interventional Radiology*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1992:100–110.
13. Ogita S, Tsutu T, Tokiwa T. OK-432 therapy in 64 patients with lymphangioma. *JPediatr Surg* 1994; 29: 784–785
14. Ogita S, Tsuto T, Deguchi E, Tokiwa K, Nagashima M, Iwai N. OK-432 treatment for unresectable lymphangiomas in children. *J Pediatr Surg* 1991; 26: 263–270.
15. Berry M, Bannister LH, Standring SM. Nervous system. Williams PL, Bannister LH, Berry MM, Collins P, Dyson M, Dussek JE, Ferguson MWJ, (eds). *Gray's Anatomy*, 38th ed. Edinburgh: ELBS, 1995: 1627-1682.
16. Cummings CW, Harker LA. Cummings Otolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi. 4. Baskı. Ergin NT, Hancı D (Çeviren) , Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2007; 1001-1027.
17. Huizing EH, de Groot JAM (editors). *Functional Reconstructive Nasal Surgery*. Germany: Thieme Medical Publishers, Studdgart, 2003: 191.
18. Walike JW. Anatomy of the nasal cavities. *Otolaryngol Clin Nort Am* 1973; 63: 609-621.
19. Navarro JAC (ed). *The Nasal Cavity and Paranasal Sinuses: Surgical Anatomy*. 1 ed. New York: Springer, 2001: 55- 60
20. Tekdemir İ, Cömert E, Cömert A. Burun anatomisi. Koç C (editor). *Temel Rinoloji*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2009: 1-8.
21. Kern EB. Surgical approaches to abnormalities of the nasal valve. *Rhinology* 1978; 16: 165- 189.
22. Bridger GP. Physiology of the nasal valve. *Arch Otolaryngol* 1970; 92: 543- 553.
23. Cakmak O, Coskun M, Celik H, Buyuklu F, Ozluoglu L. Value of acoustic rhinometry for measuring nasal valve area. *Laryngoscope* 2003; 113: 290- 294.

24. Kasperbauer JL, Kern EB. Nasal valve physiology. Implications in nasal surgery. *Otolaryngol Clin North Am* 1987; 20: 699- 719.
25. Trichgraeber JF, Wainright DJ. The treatment of the nasal valve obstruction. *Plast Reconst Surg* 1994; 93: 1174- 1184.
26. Chapnik JS. The place of objective testing in clinical rhinology. *Ann Otolaryngol Supp* 1997; 171: 22- 23.
27. Davies J, Duckett L. Embryology and anatomy of the head, neck, face, palate, nose and paranasal sinuses. Paperalla MM. (editör) *Otolaryngology*. 1.edt. Philadelphia: WB Saunders, 1991:59-106.
28. Graney DO, Rice DH. Anatomy. In: Cummings Wapnick S, Piccone V (editors). *Otolaryngology Head and Neck Surgery*. Vol. 2. St. Louis: Mosby, 1998; 757- 770.
29. Frank H. Netter. İnsan Anatomî Atlası. 5. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2011: 38.
30. Özturan O. Epistaksis. Çelik O (editör). *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi*. 1. Baskı, İstanbul: Turgut Yayıncılık, 2002: 357- 367.
31. Hwang PH, Abdalkhani A. Anatomy and Physiology of the Nose and Paranasal Sinuses. Ballenger JJ (editor). *Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*. 15 ed. Philadelphia: Williams &Wilkins, 2008: 454- 462.
32. Kennedy DW, Senior BA, Gannon FH. Histology and histomorphometry of ethmoid bone in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 1998; 108: 502-507.
33. Susan S. Gray's Anatomy. 40th edition, London: Churchill Livingstone, 2009: 64.
34. Goode RL, Pribitkin E. Diagnosis and treatment of turbinate dysfunction, 2nd Ed. Alexandria: American Academy of Otolaryngology- Head and Neck Surgery Foundation Inc,1995; 1- 73.
35. Jones N. The nose and paranasal sinuses physiology and anatomy. *Adv Drug Deliv Rev*2001; 51: 5-19

36. King HC, Mabry RL (editors). A practical guide to the management of nasal and sinus disorders. New York: Thieme Medical Publishers, Inc, 1990; 127- 128.
37. Abramson M, Harker LA. Physiology of the nose. *Otolaryngol Clin North Am* 1973; 6: 623- 635.
38. Özcan M. Burun anatomisi ve fizyolojisi. Koç C (editor). *Kulak Burun BoğazHastalıkları Ve Baş-Boyun Cerrahisi*. Ankara: Güneş Kitabevi, 2004: 458-460.
39. Eccles R. A role for the nasal cycle in respiratory defence. *Eur Respir J* 1996; 9: 371- 376.
40. Keck T, Leiacker R, Kuhnemann S, Rettinger G. Heating of air in the nasal airways inpatients with chronic sinus disease before and after sinus surgery. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2001; 26: 53-58.
41. Junqueira C. *Temel Histoloji*. 8. Baskı, İstanbul: Barış Kitapçılık, 1998: 325-333.
42. Stammberger H. Secretion transportation. StammbergerH (Eds): *Functional Endoscopic Sinus Surgery*. BC Decker Philadelphia, 1991: 17-47.
43. Önerci M (ed). *Rinitlerin tanımı ve sınıflandırılması. Allerjik Rinosinüzitler 1. Baskı*, Ankara: Grafik Tasarım, 2002: 13-18.
44. Makela MJ, Puhakka T, Ruuskanen O, Leinonen M, Saikku P, Kimpimaki M, et al. Viruses and bacteria in the etiology of the common cold. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 539-542.
45. Özturan O, Mimam MC. Nonalerjik Rinitler. Koç C (ed). *Kulak Burun BoğazHastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi*. Ankara: Güneş Kitabevi, 2004: 495-513.
46. Dal T. Enfeksiyöz rinitler. Önerci M (ed). *Allerjik Rinosinüzitler*. 1. Baskı, Ankara: Grafik Tasarım, 2002: 169-181.
47. Mayerhoff WL, Schaeffer S. *Physiology of the Nose and Paranasal Sinuses*. Paperalla MM. (editor): *Otolaryngology*. Vol 2. Philadelphia: WB Saunders, 1980: 315- 333.
48. Ogura JH. Fundamental understanding of nasal obstruction. *Laryngoscope* 1987; 87: 1225- 1232.

49. Lockey RF. Rhinitis medicamentosa and the stuffy nose. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 1017-1018.
50. Older JJ. Review: the value of radiosurgery in oculoplastics. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2002; 18: 214-218.
51. Ogura JH. Fundamental understanding of nasal obstruction. *Laryngoscope* 1987; 87: 1225-1232.
52. Gluckman JL, Stegmoyer R. Nonallergic rhinitis. Paparella MM, Shumrick DA, Gluckman JL, Meyerhoff WL (editors). *Otolaryngology*. 3rd ed. Volum III. Philadelphia: W. B. Saunders, 1991: 1889-1897.
53. Mabry RL. Intranasal corticosteroid injection: indications, technique and complications. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1979; 87: 207- 213.
54. Kayser R. Die exacte Messung der Luftdurchgangigkeit der Nase. *Arch Laryngol* 1895; 3: 101-120.
55. Principato JJ. Chronic vasomotor rhinitis: Cryogenic and other surgical modes of treatment. *Laryngoscope* 1979; 89: 619- 623.
56. Chang CW, Ries WR. Surgical treatment of the inferior turbinate: New techniques. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 12: 53-57.
57. Moore GF, Freeman TJ, Ogren FP. Extended follow-up of total inferior turbinate resection for relief of chronic nasal obstruction. *Laryngoscope* 1985; 95: 1095- 1099.
58. Ophir D, Schindel D, Halperin D. Long term follow up of the effectiveness and safety of inferior turbinectomy. *Plast Reconstruct Surg* 1992; 90: 980- 984.
59. Köybaşıoğlu A, İleri F, Beder L, İnal E. Tavşan maksiller sinus anatomisi. *K.B.B. ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi* 1997; 5: 41-44.
60. Nakahara S, Tsunoda T, Baba T, Asabe S, Tahara H. Dendritic cells stimulated with a bacterial product, OK-432, efficiently induce cytotoxic T lymphocytes specific to tumor rejection peptide. *Cancer Res* 2003; 63: 4112-4118.
61. Baniaghbal B, Davies MR. Guidelines of the successful treatment of lymphangioma with OK-432. *Eur J Pediatr Surg* 2003; 2: 103-107.

62. Okamoto H, Shoin S, Koshimura S, Shimizu R. Studies on the anticancer and streptolysin S-forming abilities of hemolytic streptococci. *Jpn J Microbiol* 1967; 11: 323-336.
63. Okamoto H, Minami M, Shoin S, Koshimura S, Shimizu R. Experimental anticancer studies Part XXXI. On the streptococcal preparation having potent anticancer activity. *Jpn J Exp Med* 1966; 36: 175-186.
64. Kurokawa T, Hattori T, Furue H. Clinical experiences with the streptococcal anticancer preparation, OK-432 (NSCB116209). *Cancer Chemother Rep* 1972; 56: 211-220.
65. Ryoma Y, Moriya Y, Okamoto M. Biological effect of OK-432 (picibanil) and possible application to dendritic cell therapy. *Anticancer Res* 2004; 24: 3295-301.
66. Augusto AG, Bussolotti Filho I, Dolci JE, Konig Junior B. Structural and ultrastructural study of the anterior portion of the nasal septum and inferior nasal concha. *Ear Nose Throat J* 2001; 80: 325-327.
67. Uzun L, Uğur MB, Savranlar A, Mahmutyazıcıoğlu K, Özdemir H, Beder LB. Classification of the inferior turbinate bones: a computed tomography study. *Eur J Radiol* 2004; 51: 241-245.
68. Anadolu Y, Özgüsoy OB, Tatlıpınar A. Alt konka hipertrofinde radyofrekans ile konka redüksiyonu. *K.B.B. ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi* 2001; 9: 129-133.
69. Tanyeri H. Alt Konka ve Cerrahisi. *Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi*. Koç C (ed). 1. Baskı, Ankara: Güneş Kitapevi Ltd Şti, 2004: 551-560.
70. Smith TL, Correa AJ, Kuo T, Reinisch L. Radiofrequency tissue ablation of the inferior turbinates using a thermocouple feedback electrode. *Laryngoscope* 1999; 109: 1760-1765.
71. May M, West W. The Stuffy Nose. *Otolaryngol Clin North Am* 1973; 6: 655-674.
72. Nease CJ, Krempel GA. Radiofrequency treatment of turbinate hypertrophy: A randomized, blinded, placebo-controlled clinical treatment. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 130: 291-299.

73. Wuthrich B, Schindler C, Leuenberger P. Prevalence of atopy in the adult population of Switzerland. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1995; 106: 149-156.
74. Haight F, Jamer SJ. The site and function of the nasal valv. *Laryngoscope* 1991; 101: 46-52.
75. Ophir DE, Shapira AA, Marshak GS. Total inferior turbinectomy for nasal airway obstruction. *Arch Otolaryngol* 1995; 11: 93- 95.
76. Fanous N. Anterior turbinectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1986; 112: 850-852.
77. Selkin SG. Pitfalls in intranasal surgery and how to avoid them. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1986; 112: 285-289.
78. Lippert BM, Werner JA. Long term results after laser turbinectomy. *Lasers SurgMed* 1998; 22: 126- 134.
79. Elwany S, Harrison R. Inferior turbinectomy: comparision of four techniques. *Laryngol Otol* 1990; 104: 206- 209.
80. Ito H, Baba S, Suziki M. Severe perennial allergic rhinitis treated with Nd: yag Laser. *Acta Otolaryngol* 1996; 525: 14-17.
81. Hol MKS, Huizing EH. Treatment of inferior turbinate pathology: a review and critical evaluation of the different techniques. *Rhinology* 2000; 38: 157- 166.
82. Fradis M, Golz A, Danino J. Inferior turbinectomy versus submucosal diathermy for inferior turbinate hypertrophy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000; 109: 1040- 1045.
83. Pollock RA, Rohrich RJ. Inferior turbinate surgery: an adjunct to successful treatment of nasal obstruction in 408 patients. *Plast Reconstr Surg* 1984; 74: 227–236.
84. Hol MKS, Huizing EH. Treatment of inferior turbinate pathology: a review and critical evaluation of the different techniques. *Rhinology* 2000; 38: 157-166.
85. Jackson LE, Koch RJ. Controversies in the management of inferior turbinate hipertrophy: A comprehensive review. *Plast Reconstr Surg* 1999; 103: 300-312.

86. Rakover Y, Rosen G. A comparison of partial inferior turbinectomy and cryosurgery for hypertrophic inferior turbinates. *J Laryngol Otol* 1996; 110: 732- 735.
87. Porter MW, Hales NW, Nease CJ, Krempl GA. Long-term results of inferior turbinate hypertrophy with radiofrequency treatment: A new standard of care? *Laryngoscope* 2006; 116: 554- 557.
88. Mahler D, Reuven S. The role of turbinectomy in rhinoplasty. *Aesthetic Plast Surg* 1985; 9: 277- 279.
89. Mabry RL. Inferior turbinoplasty. *Laryngoscope* 1982; 92: 459-463.
90. Lagerholm S, Harsten G, Emgård P, Olsson B. Laserturbinectomy: long-term results. *J Laryngol Otol* 1999; 113: 529- 531.
91. Sapci T, Sahin B, Karavus A, Akbulut UG. Comparasion of the effects of radiofrequency tissue ablation, CO2 laser ablation, partial turbinectomy applications on nasal mukociliary functions. *Laryngoscope* 2003; 113: 514- 519
92. Goode RL. Surgery of the turbinates. *J Otolaryngol* 1978; 7: 262-268.
93. Woodhead CJ, Wickman MH. Some observations on submucous diathermy. *J Laryngol Otol* 1989; 103: 1047-1049.
94. Li KK, Powell NB, Riley RW. Radiofrequency volumetric tissue reduction for treatment of turbinate hypertrophy: a pilot study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 119: 569- 573.
95. Önerci M (ed). Radyocerrahi temel bilgileri. *Uykuda Solunum Durması ve Horlama*. Ankara: Güneş Kitap Evi, 2003; 82-83.
96. Utley DS, Goode RL, Hakim I. Radiofrequency tissue ablation for the treatment of nasal obstruction secondary to turbinate hypertrophy. *Laryngoscope* 1999; 109: 683- 686.
97. Kaplama ME, Kaygusuz İ, Akpolat N, Karlıdağ T, Keleş E, Alpay HC, et al. Comparison of the histologic changes in conchaeinduced by radiofrequency thermal ablation and submucosal diathermy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2013; 270: 2901-2907

98. Bhattacharyya N, Kepnes LJ. Clinical effectiveness of coblation inferior turbinate reduction. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129: 365-371.
99. Seeger J, Zenev E, Gundlach P, Stein T, Muller G. Bipolar radiofrequency-induced thermotherapy of turbinate hypertrophy: pilot study and 20 months' follow-up. *Laryngoscope* 2003; 113:130-135.
100. Mabry RL. Visual loss after intranasal corticosteroid injection. *Arch Otolaryngol* 1981; 107: 484- 486.
101. Byers B. Blindness secondary to steroid injections into the nasal turbinates. *Arch Ophthalmol* 1979; 97:79-80
102. Swift A. C and Siegler J. Intraturbinate Ethanolamine oleate as a method of treatment in chronic non specific rhinitis. *J Laryngol Otol* 1984; 100: 417-420.
103. Lafayette P. Treatment of hypertrophied inferior turbinate by using sclerosing solutions. *Arch Otolaryngol* 1935; 22: 96-98.
104. Miyoshi H, Ohshiba S, Matsumoto A, Takada K. Haptoglobin prevents renal dysfunction associated with intravariceal infusion of ethanolamine oleate. *Am J Gastroenterol* 1991; 86:1638-1641.
105. Woods H. Sclerosing submucosal injection of turbinates. *Br Med J* 1937; 1: 359.
106. Hamamoto S, Okuma T, Yamamoto A, Kageyama K. Radiofrequency ablation and immunostimulant OK-432: combination therapy enhances systemic antitumor immunity for treatment of VX2 lung tumors in rabbits. *Radiology* 2013; 267: 405-413.
107. Parekh D, Stewart M, Joseph C, Lawson HH. Plunging ranula: a report of 3 cases and a review of the literature. *Br J Surg* 1987; 74: 307-309.
108. Yoshimura Y, Obara S, Kondoh T. A comparison of three methods used for treatment of the ranula. *J Oral Maxillofac Surg* 1995; 53: 280-282
109. Woo JS, Hwang SJ, Lee HM. Recurrent plunging ranula treated with OK-432. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2003; 260: 226-228.
110. Kim KH, Sung MW, Roh JL. Sclerotherapy for congenital lesions in the head and neck. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 131: 307-316.

111. Chang HS, Yoon JH, Chung WY, Park CS. Sclerotherapy with OK-432 for recurrent cystic thyroid nodule. *Yonsei Med J* 1998; 39: 367-371.
112. Joniau S, Wong I, Rajapaksa S, Carney S, Wormald P. Long-term comparison between submucosal cauterization and powered reduction of the inferior turbinates. *Laryngoscope* 2006; 116: 76-81.
113. Berger G, Ophir D, Pitaro K, Landsberg R. Histopathological changes after coblation inferior turbinate reduction. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 134: 8-13.
114. Coste A, Yona L, Blumen M. Radiofrequency is a safe and effective treatment of turbinate hypertrophy. *Laryngoscope* 2001; 111: 894- 899.
115. Zborayova K, Ryska A, Miroslav L, Petr C, Januskova V, Vokurka J. Histomorphologic study of nasal turbinates after treatment: a comparison of laser surgery and radiofrequency- induced thermotherapy effects in animals. *Acta Otolaryngol* 2008; 56: 1-6.
116. Ogita S, Tsuto T, Nakamura K, Deguchi E, Iwai N. OK-432 therapy in 64 patients with lymphangioma. *J Pediatr Surg* 1994; 29: 784-785.
117. Brewis C, Pracy JP, Albert DM. Treatment of lymphangiomas of the head and neck in children by intralesional injection of OK-432 (Picibanil). *Clin Otolaryngol* 2000; 25: 130–134.
118. Claesson G, Gordon L, Kuylenstierna R. Japansk metod revolutionerar behandlingen av lymphangiom. *Läkartidning* 1998; 95: 2074–2077.
119. Greinwald JH, Burke DK, Sato Y, Poust RI, Kimura K, Bauman NM, Smith RJH. Treatment of lymphangiomas in children: an update of Picibanil (OK-432) sclerotherapy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 121: 381–387
120. Luzatto C, Midrio P, Tchaprassian Z, Guglielmi M. Sclerosing treatment of lymphangiomas with OK-432. *Arch Dis Child* 2000; 82: 316–318.
121. Reinhardt MA, Nelson SC, Sencer SF, Bostrom BC, Kuracheck SC, Nesb ME. Treatment of childhood lymphangiomas with interferon-alpha. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997; 19: 232–236.

122. Schmidt B, Schimpl G, Höllwarth ME. OK-432 therapy of lymphangiomas in children. *Eur J Pediatr* 1996; 155: 649–652.
123. Smith RJH, Burke DK, Sato Y, Poust RI, Kimura K, Bauman NM. OK-432 therapy for lymphangiomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996; 122: 1195–1199.
124. Ogita K, Suita S, Taguchi T, Yamanouchi T, Masumoto K, Tsukimori K, Nakano H. Outcome of fetal cystic hygroma and experience of intrauterine treatment. *Fetal Diagn Ther* 2001; 16: 105-110.

6. ÖZGEÇMİŞ

Erzurum'un Olur ilçesine bağlı Atlı Köyü'nde 17.07.1982 yılında doğdum. İlkokulu Atlı Köyü ilkokunda bitirdim. Ortaokul 1. Sınıfı Atlı Köyü ortaokulunda, 2. Sınıfı Olur Kazım Karabekir ortaokulunda,3. Sınıfı ise Silifke Atatürk ortaokulunda tamamladım. 2000 yılında Erzurum Mehmet Akif Ersoy Lisesinden mezun oldum. 2001 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesini kazandım ve 2007 yılında mezun oldum. Daha sonra girdiğim Tıpta Uzmanlık Sınavında (TUS) Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nı kazandım ve ihtisasa başladım. Halen bu klinikte araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım. Evli ve bir çocuk babasıyım.