



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, HAMİDİYE ETFAL
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

KULAK BURUN BOĞAZ BAŞ VE BOYUN CERRAHİSİ KLİNİĞİ

**NAZAL SEPTAL PERFORASYON ONARIMINDA YAĞ DOKUSU
KAYNAKLI MİKROVASKÜLER FRAGMAN KULLANIMI: DENEYSEL
TAVŞAN MODELİ**

Dr. Mehmet Ece

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
İSTANBUL, 2024**



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, HAMİDİYE ETFAL
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

KULAK BURUN BOĞAZ BAŞ VE BOYUN CERRAHİSİ KLİNİĞİ

**NAZAL SEPTAL PERFORASYON ONARIMINDA YAĞ DOKUSU
KAYNAKLI MİKROVASKÜLER FRAGMAN KULLANIMI: DENEYSEL
TAVŞAN MODELİ**

Dr. Mehmet Ece

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Bilge Türk

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL, 2024

TEŞEKKÜR

Öncelikle, mesleki hayatımın temellerini atmama rehberlik eden, her sözüyle ufkumu açan, mesleği ellerinden öğrendiğim değerli klinik şefimiz ve Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Suat Turgut'a en derin saygı ve şükranlarımı sunarım. Asistanlık yolculuğumun başında bana branşımızın inceliklerini öğreten, mesleki tutkumun filizlenmesini sağlayan sayın hocam Prof. Dr. Berna Uslu Coşkun'a, desteğini her an yanımda hissettiğim, her sorumda sabırla rehberlik eden ve hayat boyu rol modelim olmaya devam edecek olan Prof. Dr. Arzu Yasemin Korkut'a, akademik ve kişisel yolculuğumda bana her daim güven veren tez danışmanım Doç. Dr. Bilge Türk'e, bilgeliğini ve tecrübesini hiçbir zaman esirgemeyen Op. Dr. Zeynep Aslı Batur Çalış'a içtenlikle teşekkür ederim. Her zaman yanımda olan ve varlıklarıyla bana güç veren değerli hocalarım Prof. Dr. Meltem Esen Akpınar'a, Doç. Dr. Özlem Ünsal'a, Doç. Dr. Kerem Sami Kaya, Op. Dr. Senem Kurt Dizdar'a, Op. Dr. Gülpembe Bozkurt'a, Op. Dr. Müge Uğurlar'a, Op. Dr. İbrahim Yağcı'ya ve Op. Dr. Buket Canda'ya, Op. Dr. Gözde Günay'a, Op. Dr. Abdullah Özdem'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim boyunca bana rehberlik eden, her zaman örnek aldığım kıdemlilerim; Op. Dr. Pınar Soytaş, Op. Dr. Nurullah Seyhun, hayatın her alanında bana rehberlik eden Op. Dr. Egehan Salepci'ye, Op. Dr. Alican Çoktur'a, Op. Dr. Merve Ekici Bektaş'a, Op. Dr. Uğur Doğan'a, zorlukları birlikte aştığım, her an yanımda olan kıdemlilerim Op. Dr. Alperen Aybal'a, Op. Dr. Ebubekir Toprak'a yürekten teşekkür ederim. Çömezlik günlerimin yükünü hafifleten, bu yolculuğu benimle paylaşan hem sınıf arkadaşım hem kıdemlim Op. Dr. Onuralp Albuz'a; her birinin emeğini asla unutamayacağım alt kıdemlerim, Dr. Ezgi Sağlam, Dr. Veysel Yılmaz, Dr. Ümit Kamer, Dr. Muhammed Boran, Dr. Feyza Tarakçı, Dr. Mesude Memioğlu, Dr. Onur Yamak, Dr. Alper Kaan Baran, Dr. Oğuzhan Kara, Dr. Ferhat Çelik, Dr. Emrah Yiğit, Dr. Elif Gülen Dabak, Dr. Yaren Nur Beloğlu, Dr. Aslı Ekinci, Dr. Ozan Öztürk, Dr. Furkan Kanmaz, Dr. Mövlam Şuavey, Dr. Berk Güçlü, Dr. Cihat Anigi, Dr. Zeynep Erbağ, Dr. Melike Başak, Dr. İlayda Simay Gül, Dr. Ayşenur Erdoğan, Dr. Betil Dilaver, Dr. Ömer Faruk Saygıcak, Dr. Dilara Ağca, Dr. Efe Demokan, Dr. Ertan Şenkoken, Dr. Koray Korkmaz, Dr. Mehmet Enes Arıcı, Dr. Umut Fırat Yıldız, Dr. Gülmisal Karayıldırım, Dr. Celal Bartu Kazak , Dr. Mehmet Furkan İlter'e gönülden teşekkür ederim.

Sevgisiyle ve desteğiyle her zaman hayatımı güzelleştiren manevi annem Yasemin Glden Bulak'a, ameliyathane, servis ve polikliniklerde birlikte emek verdiğimiz, ismini tek tek sayamasam da yanımda olduklarını her zaman hissettiğim değerli mesai arkadaşlarıma ve hayatıma dokunan tüm diğer branşlardaki meslektaşlarıma sonsuz sevgilerimle teşekkür ederim.

Tez çalışmamda desteklerini esirgemeyen Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) (Proje numarası: 2024/038) ve SBÜ Seyrantepe Hamidiye Etfal Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi (SUAM) Eğitim Planlama Komisyonu'na teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak en büyük teşekkürü, bana hayatım boyunca koşulsuz sevgi ve destek veren, her daim yanımda duran, varlıklarıyla bana g veren aileme etmek istiyorum.

Dr. Mehmet Ece

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. SEPTUMUN EMBRİYOLOJİSİ.....	2
2.2. SEPTUMUN ANATOMİSİ	3
2.3. NAZAL SEPTUM KANLANMASI VE İNNERVASYONU	3
2.4. NAZAL KAVİTE HİSTOLOJİSİ	4
2.5. TAVŞAN NAZAL SEPTUM ANATOMİSİ	5
2.6. NAZAL SEPTUM CERRAHİSİ.....	6
2.7. NAZAL SEPTAL PERFORASYON	8
2.8. YARA İYİLEŞMESİ VE EVRELERİ	11
2.9. YAĞ DOKUSU KAYNAKLI MİKROVASKÜLER FRAGMANLARIN YAPISI VE ÖZELLİKLERİ	14
2.10. MİKROVASKÜLER FRAGMANLARIN TIBBİ KULLANIM ALANLARI	14
2.11. MİKROVASKÜLER FRAGMANLARIN YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİLERİ	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	16
3.1. MİKROVASKÜLER FRAGMAN HAZIRLANMASI VE DONÖR CERRAHİSİ	17

3.2. SEPTAL PERFORASYON CERRAHİSİ.....	19
3.3. SEPTAL DOKUNUN ALINMASI.....	27
3.4. HİSTOPATOLOJİK İNCELEME.....	29
3.5. SEPTAL PERFORASYONUN MAKROSKOPİK İNCELENMESİ.....	28
3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	31
4. BULGULAR.....	32
4.1 POSTOPERATİF DÖNEM VE MAKROSKOPİK BULGULAR.....	32
4.2 HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME SONUÇLARI.....	34
5. TARTIŞMA.....	36
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	42
KAYNAKLAR.....	iii
EKLER.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1 : İnflamasyon değerlendirme sistemi	29
Tablo 2 : Konjesyon değerlendirme sistemi	30
Tablo 3 : Fibrovasküler doku gelişimi değerlendirme sistemi	30
Tablo 4 : Makroskopik bulgular	33
Tablo 5: Gruplara göre histopatolojik değişkenlerin karşılaştırılması	35

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1 : Mikrovasküler fragman hazırlığı.....	18
Şekil 2 : Planlanan cilt insizyonu.....	20
Şekil 3 : Periost insizyonu	21
Şekil 4 : Periost elevasyonu	22
Şekil 5 : Osteotomi hatları	23
Şekil 6 : Kemik flebin elevasyonu ve nazal kaviteye giriş	24
Şekil 7 : Septal perforasyon oluşturulması	25
Şekil 8: Ad - MVF yerleştirilmesi	26
Şekil 9 : Periost sütürasyonu.....	27
Şekil 10: İmageJ programı ile septal perforasyon boyutu ölçümü	28
Şekil 11 : Septal perforasyonlar.....	32
Şekil 12 : Makroskopik olarak görülen enfeksiyon bulgusu örnekleri.....	33
Şekil 13 : Histopatolojik inceleme kesitleri.....	34

SİMGELER VE KISALTMALAR

Ad - MVF	: Adipöz Doku Kaynaklı Mikrovasküler Fragman
NSP	: Nazal Septal Perforasyon
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
MR	: Manyetik Rezonans
PRP	: Trombositten Zengin Plazma
PRF	: Trombositten Zengin Fibrin
ULC	: Üst Lateral Kartilaj
LLC	: Alt Lateral Kartilaj
bFGF	: Beta – fibroblast büyüme faktörü
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
PDS	: Poly-P-dioxanone

NAZAL SEPTAL PERFORASYON ONARIMINDA YAĞ DOKUSU KAYNAKLI MİKROVASKÜLER FRAGMAN KULLANIMI: DENEYSEL TAVŞAN MODELİ

ÖZET

Amaç: Nazal septal perforasyon bilateral mukoperikondrium septal kemik ve/veya kartilajı içeren tam kat doku defektidir. Çalışmamızın amacı nazal septal perforasyonu için lokal flep tekniği ile onarımı sırasında adipöz doku kaynaklı mikrovasküler fragmanların (Ad-MVF) cerrahi başarıya etkisini makroskopik ve histopatolojik olarak araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız randomize kontrollü tek kör deneysel hayvan çalışması olarak planlandı. Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan (21/10/2024, No: 2024-50) etik onay alındıktan sonra 2-3 kg arası 14 adet, Yeni Zelanda suşu tavşan üzerinde çalışıldı. Tavşanlar randomize olacak şekilde 7 tanesi çalışma grubu, 7 tanesi kontrol grubu olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Tüm tavşanlarda anestezi altında iyatrojenik 10x10 mm tam kat septal perforasyonlar oluşturuldu. Çalışma grubunda 1 adet tavşanın inguinal bölgesinden yağ dokusu alınarak bu dokuların tip 1 kollajenaz Ad-MVF elde edildi. Her bir tavşan için 1 ml lik enjektör içinde (30.000 MVF adet/ml) hazırlandı. Tüm tavşanların oluşturulan perforasyonları için lokal ilerletme flep kullanılarak cerrahi onarımı uygulandı. Flepler kapatıldıktan sonra çalışma grubu tavşanlarında ilerletilen flep arasına 1 ml Ad-MVF, kontrol grubu tavşanlara ise aynı miktarda serum fizyolojik (SF) enjekte edildi. 2 haftalık takipten sonra tüm tavşanlar kurban edildi. Perforasyon kapanma oranları ve miktarları, lokal enfeksiyon ve histopatolojik bulgular değerlendirildi ve sonuçlar gruplar arası karşılaştırıldı.

Bulgular: 2 haftalık izlem sonrasında septal perforasyonlara bakıldığında çalışma grubunda (n=7) 4 hayvanda septal perforasyonun kapandığı, kontrol grubunda ise tüm hayvanlarda perforasyonların devam ettiği görüldü. Perforasyon kapanma oranının anlamlı olarak çalışma grubunda daha fazla idi ($p = 0,035$). Kapanmayan septal perforasyonların boyutları analiz edildiğinde Ad-MVF kullanılan grupta kalan septal perforasyonu boyutunun kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak daha küçük bir alan olduğu bulunmuştur

($p=0,001$). Komplikasyonlara bakıldığında çalışma grubunda 1, kontrol grubunda 2 tavşanda makroskopik enfeksiyon lehine yorumlanabilecek pürülan sekresyon olduğu görüldü. Komplikasyon açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi. Operasyon sahasındaki inflamasyon ve konjesyon histopatolojik olarak incelendiğinde, 0-3 arası puanlama yapıldı. İnflamasyon ve konjesyon açısından her iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır. Histopatolojik olarak cerrahi alan fibrovasküler doku gelişimi yönünden incelendiğinde çalışma grubunda fibrovasküler doku gelişiminin kontrol grubundaki gelişime göre istatistiksel anlamlı fazla olduğu bulundu ($p=0,026$).

Sonuç: Septal perforasyon cerrahi tedavisinde otolog Ad-MVF kullanımının septal perforasyon kapanma oranı artırdığı, perforasyonu boyutunun küçülmesini anlamlı olarak sağladığı bulunmuştur. Komplikasyon gelişme açısından anlamlı bir fark saptanmazken, histopatolojik olarak incelendiğinde fibrovasküler doku gelişimini anlamlı olarak artırdığı gösterilmiştir. İatrojenik ya da habituel oluşmuş olan septal perforasyonu cerrahisi sırasında Ad-MVF kullanılmasının cerrahi başarıyı ve histopatolojik iyileşmeyi artırdığı gösterilmiş, perforasyonu onarımında kullanması için daha fazla sayıda, kontrollü hayvan çalışmaları yapılarak ileri araştırma önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Septal perforasyon, Yağ dokusu türevli mikrovasküler fragman, cerrahi onarım, flep iyileşmesi, Kök hücre, Stromal vasküler fragman

ADIPOSE TISSUE DERIVED MICROVASCULAR FRAGMENTS ON NASAL SEPTAL PERFORATION REPAIR: EXPERIMENTAL RABBIT MODEL

ABSTRACT

Aim: Nasal septal perforation is defined as a full-thickness tissue defect involving bilateral mucoperichondrium, septal bone, and/or cartilage. The objective of this study is to investigate the effect of adipose tissue-derived microvascular fragments (Ad-MVF) on surgical success during nasal septal perforation repair with a local flap technique, using macroscopic and histopathological evaluations.

Materials and Methods: This randomized, controlled, single-blind experimental animal study was conducted following ethical approval from the Local Animal Experiments Ethics Committee (21/10/2024, No: 2024-50). Fourteen New Zealand white rabbits, each weighing 2–3 kg, were randomly assigned to two groups: the study group (n=7) and the control group (n=7). Under general anesthesia, iatrogenic full-thickness septal perforations measuring 10x10 mm were created in all animals. In the study group, adipose tissue was harvested from the inguinal region of one rabbit, and Ad-MVF was obtained using type I collagenase. The prepared Ad-MVF suspension (30,000 MVF/ml) was delivered in a 1 ml syringe for each subject. Septal perforations in all animals were repaired using a local advancement flap technique. Following flap closure, 1 ml of Ad-MVF was injected into the flap interface in the study group, whereas 1 ml of sterile saline (SF) was injected in the control group. After a two-week follow-up period, all animals were sacrificed. Macroscopic evaluations included perforation closure rates, residual defect sizes, and local infection signs. Histopathological assessments included inflammation, congestion, and fibrovascular tissue formation, with intergroup comparisons performed.

Results: At the end of the two-week observation period, perforation closure was achieved in 4 of 7 animals in the study group, whereas no perforations were closed in the control group. The perforation closure rate was significantly higher in the study group compared to the control group ($p = 0.035$). Analysis of residual perforation sizes revealed that the mean residual defect area in the study group was significantly smaller than in the control group ($p = 0.001$). Macroscopic evidence of purulent discharge suggestive of

infection was observed in 1 animal in the study group and 2 animals in the control group, with no statistically significant difference between the groups regarding complication rates. Histopathological scoring of inflammation and congestion (0–3 scale) showed no significant difference between the groups. However, fibrovascular tissue formation at the surgical site was significantly greater in the study group compared to the control group ($p = 0.026$).

Conclusion: The use of autologous Ad-MVF in the surgical repair of nasal septal perforations was shown to significantly enhance perforation closure rates and reduce residual defect size. While no significant difference was observed in complication rates, histopathological analysis demonstrated a significant increase in fibrovascular tissue formation in the Ad-MVF-treated group. These findings suggest that the application of Ad-MVF during the surgical repair of iatrogenic or habitual septal perforations may improve surgical outcomes and tissue healing. Further large-scale, controlled experimental studies are warranted to confirm these results and support the potential clinical use of Ad-MVF in septal perforation repair.

Key Words: Septal perforation, Adipose tissue derived microvascular fragments, Flap Healing, Surgical Repair, Stem cell, Stromal vascular fragments

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Nazal septal perforasyon, nazal septumda mukozayı, kemik veya kartilaj dokuyu içeren tam kat doku defektleridir. Geçirilmiş cerrahi operasyonlar, granülatöz hastalıklar, travma, uyuşturucu madde kullanımı vb. birçok sebepten ortaya çıkabilmektedir. [1]

Nazal septal perforasyonun tedavisi defekt boyutuna, defektin lokalizasyonuna, hastanın genel durumu, hastanın semptomları ve önceki geçirmiş olduğu cerrahi tedavilerine bağlı olarak değişmektedir. Küçük ve asemptomatik perforasyonlarda medikal tedavi tercih edilirken daha büyük ve hastanın hayat kalitesini etkileyen perforasyonlarda cerrahi tercih edilmektedir. Cerrahi tedavide endoskopik veya açık teknik tercih edilebilir. Literatürde interpozisyonel greft ile mukozal ilerletme flepleri ile onarım genel olarak tercih edilen teknik olarak karşımıza çıksa da hala fikir birliği sağlanamamıştır. [1,2]

İnterpozisyonel greft amacıyla otogreft ve allogreft birçok materyal denenmektedir. Allogreftlerin biyoyumunun yeterli olmaması, allogreftlerde ise donör sahada oluşabilecek komplikasyonlar hem cerrahi başarıyı etkilemekte hem de hastada komorbidite yaratmaktadır. Özellikle birden çok cerrahi geçirmiş hastalarda otogreft bulmak gittikçe zorlaşmaktadır. [3]

Yağ dokusu kaynaklı mikrovasküler fragmanlar (Ad-MVF) kompozit olarak arteriol, venüllerden ve perivasküler hücrelerden oluşan lümenli, stabil mikrodamarsal üniteler olarak tanımlanmıştır. Bunun yanı sıra içerdikleri mezenşimal kök hücreler ile yara iyileşmesini hızlandırdıkları gösterilmiştir. [4,5] Yapılacak cerrahi işlemlerde yara iyileşmesi ve cerrahi başarı için Ad-MVF kullanılması gündeme gelmektedir.

Literatürde Ad-MVF'nin insan üzerinde kullanımına ve canlıda nazal mukozada etkilerini araştıran çalışma bulunmamaktadır. Doku mühendisliğinde prevaskülarizasyon aşamasında, dermal greftlemede, iskemik uzuv modelinde kullanılmış ve olumlu sonuçlar elde edilmiştir. [4–6]

Çalışmamızda deneysel tavşan septal perforasyon modeli oluşturulup ilerletme flepleri ile mukozal onarım sonrasında Ad-MVF kullanımının perforasyon kapanma ve cerrahi başarı üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SEPTUMUN EMBRİYOLOJİSİ

Respiruar sistemin başlangıcı olan nazal havayolu gestasyonel 4-8. Haftalarda oluşmaktadır. Başlıca, 4. gestasyonel haftada oluşan frontonasal prominens köken almaktadır. Beşinci fetal haftada frontonazal prominensin çevresinden ektodermal plaklar oluşmaya başlar ve nazal plakodları oluşturur. Bu nazal plakodlar nöral krest kökenlidir.[7] Nazal plakodlar 6. gestasyonel haftada kendi içerisine doğru gelişerek nazal çukurları oluşturur aynı zamanda mezenşimal hücrelerden gelişen lateral ve medial prominenslerin belirgin hale gelmesiyle nazal kavite görülmeye başlar. Medial prominens filtrum, kolumellayı oluşumu görülürken lateral prominens ise lateral nazal duvarı oluşturmaya başlar. [8,9]

Gestasyonel 10. hafta civarında belirginleşen lateral ve medial prominensler sonucunda nazal kaviteler ve nasobukkal membran şekillenir. Sonrasında bu membran perfore olarak nazofarenks ile nazal kaviteler birleşmeye başlar. [8]

Gestasyonel 7-8. haftalarda lateral duvarda mezenşimal hücreler kaynaklı çıkıntılar oluşmaya başlar ve ilk çıkıntı inferior konkayı oluşturmaya başlar.[10] Sonrasında orta ve üst konkayı oluşumu birbirini takip eder. Bu dönemde regrese olmayan mezenşimal çıkıntılardan supreme konkayı oluşumu görülebilir. [9]

Nazal septum ise frontonazal prominensin mezenşimal hücrelerinin arkaya doğru gelişmesi ve mezoderm kaynaklı maksiller çıkıntılarının birleşmesi ile oluşur. 9-12. Gestasyonel haftalarda Sfenoid kemikten anteriora doğru nazal kartilajı oluşturmak üzere gelişir. [10] Aynı zamanda septal kartilaj posteriora doğru gelişerek sfenoid kemik ile ve bu dönemde nazal septum palatal çıkıntılar ile birleşir. [8]

Embriyolojik gelişimin sonraki safhalarında ise septal kartilajın posterior kısmı endokondral ossifikasyon sonucunda vomer ve ethmoid kemiğin lamina perpendicularisini oluşturmaya başlar. [8,9]

2.2. SEPTUMUN ANATOMİSİ

Nazal septum, nazal kaviteyi ikiye ayıran orta hatta bulunan kartilaj, kemik ve bağ dokularından oluşan ve burnun yapısal desteğinin oldukça büyük bir bölümünü oluşturan yapıdır. Nazal septum kabaca önden arkaya membranöz, kartilaj ve kemik olmak üzere 3 parçaya ayrılabilir. Septumu oluşturan yapılar anteriordan posteriora doğru; membranöz septum, alt lateral kartilajlar (LLC)'ın medial crusları, quadranguler kartilaj, os Vomer, ethmoid kemiğin lamina perpendicularisi ve palatin ve maksiller kemiklerin crista nasalis kısımlarından oluşur. [11]

Septumun en kaudal kısmına membranöz septum adı verilir. Bu yapı kıkırdak veya kemik yapıların katılmadığı, burun tip bölgesindeki esnekliğin kaynağı olan LLC ile quadranguler kartilaj arasında bulunan kısımdır. [12]

Kartilaj septumu oluşturan ana yapı quadranguler kartilajdır. Quadranguler kartilaj; önde membranöz septum arkada ise vomer ve ethmoid kemiğin lamina perpendicularisi arasında bulunan hyalin kıkırdak yapısında olan septumun büyük bir kısmını oluşturan kartilajınöz yapısıdır. Quadranguler kartilaj superiorda upper lateral kartilaj (ULC) olarak devam eder. Bu üçgen şeklinde olan, nazal kavitenin lateral kısmını oluşturan kartilajlar nazal kemiklerin altında hem dorsumda hem de lateralde bir miktar devamlılık gösterir. Embriyolojik dönemde quadranguler kartilaj ve ULC kondrokraniumun kartilaj kapsülünden oluşmaktadırlar. [12,13]

Nazal septumun en posterior kısmını ise kemik septum oluşturur. Kemik septum anterosuperorda ethmoid kemiğin lamina perpendicularisi, posteroinferiorda ise os Vomer oluşturmaktadır. Vomer inferiorda maksilla ve palatin kemiklerin oluşturduğu crista nasalis ile, anterosuperiorda ethmoid kemiğin lamina perpendicularisi ile, anteroinferiorda quadranguler kartilaj ile bağlantı yapmaktadır. Posterosuperiorda sfenoid rostruma uzanmaktadır. [11–13]

2.3. NAZAL SEPTUM KANLANMASI VE İNNERVASYONU

Septum internal ve eksternal karotis arterin dallarından beslenir. Bu iki büyük arterin uç dalları birbiri ile anastomoz yaparak hem septumu hem de burnun external kısmını kanlandırır. [13,14] İnternal karotis arter'in dalı olan oftalmik arter, anterior ve posterior ethmoid arter dalları ile septumun özellikle superior ve anterior kısmını

beslemektedir. Eksternal karotis arterden köken alan internal maksiller arter pterigopalatin fossa'da sfenopalatin dalını verir. Sfenopalatin arter sfenopalatin foramen'den nazal kaviteye girerek posterior lateral nazal arter ve posterior septal arter dallarını verir. Posterior lateral nazal arter orta ve alt konkayı besler. [12] Posterior septal arter ise septumun posterior kısmını kanlandırır. İnternal maksiller arter'in başka bir dalı olan Descending Palatin arter, major ve minor palatin arter olarak nazal kavite tabanını, septumun inferiorunu ve yumuşak damağı besler. [15] Eksternal karotis arter'in başka bir dalı olan fasiyal arter, superior labial arter olarak üst dudakta devamlılık gösterir. Bu arterin septal dalı kolumella'yı, nasal vestibülü ve septumun anteriorunu kanlandırır. Bu arterlerden; anterior ethmoid arter, labialis superior, sfenopalatin arter ve major palatin arter septum kaudalinde vasküler bir ağ olan Kisselbach Plexusunu (Little's Area) oluşturur. Burnun ve nazal septumun venleri arterlerine eşlik etmekte olup pterigoid venöz pleksusa ve kavernoöz sinüs'e açılmaktadır. [15] Burun ve septumun lenfatikleri ise submental (seviye 1), submandibuler (seviye 2) ve retrofarengeal lenfatik istasyonlara dökülür. [14,16]

Nazal kavite hem otonomik hem de duyuşal innervasyona sahiptir. Parasempatik innervasyon nucleus salivatorius superior ve inferiorundan kaynaklanıp 7. kranial sinir ile taşınır. Sempatik innervasyon ise T1-T3 düzeyinde medulla spinalis'i terk eder. [17] Otonomik innervasyon ile nazal kavitedeki sekresyon miktarı, konjesyon ile konk boyutları ve vasküler yapıların konstrüksiyon faaliyeti kontrol edilir. Duyuşal innervasyon ise 5. kranial sinirin birinci ve ikinci dalları ile gerçekleşir. Nazal kavite superiorunda bulunan ethmoid kemiğın lamina cribrosa bölgesindeki 1. kranial sinir ile koku duyusu innerve edilir. Septum innervasyonu ise anterior ve posterior ethmoid sinir, superior alveolar sinir ve maksiller sinirin bir dalı olan nasopalatin sinir ile sağlanır. [17,18]

2.4. NAZAL KAVİTE HISTOLOJİSİ

Nazal kavitenin hücreşel yapısı kabaca 3 parçaya ayrılabilir: Vestibüler bölüm, respritar bölüm ve olfaktör bölüm.

Burun cildini oluşturan keratinize skuamöz epitel nazal kavite girişinde yaklaşık 1 cm devamlılık göstererek vestibüler bölümü oluşturur. Keratinleşme düzeyi içeri doğru

devam edildiğinde giderek azalır. Bu bölümde oldukça fazla sayıda kıl folikülleri, yağ ve ter bezleri mevcuttur. Bunların görevi inspiyumda akciğerlere taşınan havanın iri partiküllerden temizlenmesidir. [17,19]

Skumöz epitel nazal kavitenin içerisine doğru devam ettikçe yerini yalancı çok katlı silialı epitelden oluşan mukozaya bırakır. Mukoza'da goblet hücreleri, silialı ve siliasız yalancı çok katlı kolumnar epitel hücreleri ve diğer hücelere dönüşme yeteneği olan bazal hücreler bulunmaktadır. Mukozadaki her hücrenin üzerine yerleştiği bazal membranın alt kısmında kollajen liflerden ve vasküler yapılardan zengin periost ve perikondriyuma sıkıca tutan lamina propria tabakası bulunmaktadır. Bu tabaka kanalları yüzeye doğru uzanan seröz ve müköz glandları içerir. Bu glandların salgıları epiteldeki silialar tarafından nazofarenkse doğru yönlendirilir. Bu tek yöne olan harekete nasal mukosilier klirens adı verilir. Siliaların bu hareketi ortamın ısısı, pH değeri ve nem oranı ile değişim gösterir. Lamina propriada glandların yanı sıra inspiyumda geçen havayı ısıtma görevine sahip olan çok sayıda venöz pleksus mevcuttur. [17–19]

Nazal kavitenin tavanında yer alan ethmoid kemiğin lamina cribrosa bölümümü, üst konkanın lateral yüzü, septumun superior kısmı olfaktor epitel ile döşelidir. [17] Olfaktör epitel koku duyusu için özelleşmiş bazal laminası bulunmayan nöro epitel ile döşeli bölümdür. Olfaktör sinirin aksonları mukozaya kadar uzanmaktadır. Aksonların yanında bu epitelde bowman bezleri, bağ dokusu ve arterioller bulunur. [13]

Septum ise kartilaj, osseöz doku ve bunu saran periost, perikondriyum ve en lateralde mukoza ile kaplıdır. Quadranguler kartilaj kondrositler ve etrafında fazlaca tip II kollejen içeren ekstrasellüler matriksten oluşur. Quadranguler kartilajı ise tip I kollejenve elastik fibrilden zengin perikondriyum sarar. [19]

2.5. TAVŞAN NAZAL SEPTUM ANATOMİSİ

Tavşan nazal anatomisi bazı farklılıklar dışında insan nazal anatomisi ile benzerlik göstermektedir. Nazal kavite içerisinde konkalar insandakine kıyasla daha gelişmiştir. Nazal kemiklerin büyüklüğü vücuduna oran ile daha fazladır. Nazal kemikler posteriorda frontal kemik ile eklemleşir. Tavşan septumu tıpkı insandaki gibi nazal kaviteyi ikiye ayırır ve önde quadranguler kartilaj, arkada ethmoid kemiğin lamina perpendicularisi ve vomer ile devam etmektedir. [20,21]

Nazal kemiklerin lateralinde yerleşen maksilla üst çenenin temel bileşenini oluşturur ve nazal kavitenin oluşumuna önemli ölçüde katkıda bulunur. Kesici dişleri destekleyen dental alveoelleri barındırır ve nazal kavitenin şekillenmesinde önemli bir rol oynar. Ayrıca, insiziv kemikleri, premaksillanın ve sert damağın ön kısmının oluşumuna katkıda bulunur, ağız ve nazal boşluklar arasındaki sınırı belirler. Palatin kemikler, sert damağın arka kısmına ve nazal boşluğun alt yüzeyine katkıda bulunurken, aynı zamanda çiğneme kaslarının bağlanma noktasını sağlar. [20]

2.6. NAZAL SEPTUM CERRAHİSİ

Septoplasti kelimesi Latince “Septum” yani duvar, yunanca “plasti” şekil vermek anlamına gelen kelimelerinin birleşimi ile oluşmuştur. Burun içinde nefes almayı zorlaştıran kemik ve/veya kıkırdaklara uygulanan cerrahi bir müdahaledir. KBB pratiğinde en sık uygulanan operasyonlardan biridir.

Septoplasti endikasyonları ise hastada nefes alma gücü oluşturarak septal deviasyon varlığı, kontrol altına alınamayan epistaksislere müdahale etmek, sinüs cerrahisine engel olan deviasyon varlığı, hipofiz cerrahisinde transsfenoidal yaklaşım kullanılacak olmasıdır.[13]

Tarihte septal deviasyonu tedavi etmek amacıyla ilk kayıtlar M.Ö 3000 civarında Mısır’da “Edwin Smith Surgical Papyrus”da bulunmuştur. Burada geçen yöntemde septuma kapalı redüksiyon ve splintlemeden bahsedilmekteydi. Bu kayıtlardan sonraki uzun yıllar boyunca septal cerrahide kayda değer bir ilerleme görülemedi. Onsekizinci yüzyılda, Quelmaltz, deviye septumu düzeltmek için günlük dijital basınç kullanmayı önerdi. 1890 yılında Krieg, septumun deviye olan kısmının mukoza ile beraber tam kat eksize eden yöntemi uygulamıştır. Sonrasında operasyon geçiren hastaların çoğunda septal perforasyon sonucu kanama, krutlanma ve nefes alırken ıslık sesi çıkması gibi semptomlar olduğu bildirilmiştir. Sonrasında Krieg septal cerrahide en azından tek taraflı mukozanın salim bırakılması gerekliliğini öne sürmüştür. 1899 yılında Asch tarafından septal kartilajın “direncini kırmak” amacıyla mukozaya zarar vermeden sadece kartilaja yapılan tam kat insizyonlar tanımlanmıştır. 1882 yılında Ingalls mukozayı koruyarak deviye olan kartilajın eksizyonunu tanımlamıştır. Ingalls’a tanımladığı yöntem sonrasında “Septoplastinin babası” denmeye başlanmıştır. Freer (1902) ve Killian (1904)

mukoza elevasyonun ardından submukozal planda sadece deviye septum kısmının eksize edildiği submukozal rezeksiyon (SMR) yöntemini tanımlamışlardır. Ancak fazla miktarda çıkarılan septal kartilaj ve kemik septumun desteğini azaltarak ileri dönemde saddle – nose deformitelerini oluşturmuştur. 1948 yılında Cottle, modern septoplastinin temeli sayılan L-strut koruyarak kartilaj koruyucu tekniği tanımlamıştır. [22,23]

Günümüzde Cottle’ın tanımladığı teknik modifiye edilmiş ve submukozal planda sadece deviye kartilaj bölümün eksize edilerek septumun dorsal ve kaudal desteğinin korunduğu operasyonlar gerçekleştirilmektedir. [22]

Temel olarak septumun kaudal 1 cm’lik bölümünde uygulanan, sadece tek taraftaki mukoza vertikal şekilde yapılan Hemitransfiksiyon insizyonu ya da septum kaudalının 1.5cm posterioruna oblik olarak mukozaya yapılan Killian insizyonu kullanılmaktadır. Ardından avasküler subperikonriyal plan bulunarak elevasyon bu planda posteriora doğru devam edilir. Deviye olan kemik veya kartilaj doku çevre perikondriumdan serbestlenerek eksize edilir. Ardından mukoperikondriyal flepler birbirine yakınlştırılır.

Endoskopik septoplastide ise deviye olan sınırlı kısmın anterioruna yapılan insizyon ile sadece deviye kısmı içeren daha sınırlı mukoperikondriyal elevasyon uygulanarak deviye kartilaj veya kemik bölüm eksize edilir. [13,22,23]

2.6.1. Septal Cerrahi Komplikasyonları

Septal cerrahideki komplikasyonları intraoperatif ve postoperatif dönem olarak ikiye ayırabiliriz. İntraoperatif dönemde en sık kanamalar ile karşılaşmaktadır. Özellikle septoplasti ile birlikte konka cerrahisi uygulanan hastalarda bu bölgeden kanamalar görülmektedir. Postoperatif dönemde en sık karşılaşılan komplikasyon nazal obstrüksiyonun giderilememesidir. Posteriodaki deviasyonların fark edilememesi, superior deviasyonların giderilememesi başlıca sebepler arasındadır. Postoperatif dönemde epistaksis, septal hematoma, septal abse, sineşi, BOS rinore, septal perforasyon görülmektedir. [2,23,24]

2.7. NAZAL SEPTAL PERFORASYON

Her iki mukoperikondriyum, kemik ve/veya kartilajın destrüksiyonu sonucunda nasal septumda oluşan defekt nasal septal perforasyon olarak tanımlanmaktadır. Septal kartilaj asıl olarak mukoperikondriyumdan difüzyon ile beslendiği için olası mukoperikondriyum hasarından sonra hızla nekroza gitmektedir. Sonrasında oluşan defekt kenarları epitelize olarak septal perforasyonu oluşturur. [2,24]

Etiyolojisinde travma (nazogastrik sonda, nazal tampon, nazal entübasyon vb.), otoimmün hastalıklar (Wegener Hastalığı vb.), enfeksiyöz hastalıklar (sifiliz, tüberküloz, fungal hastalıklar), neoplastik hastalıklar, intranasal uyuşturucu kullanımı bulunmaktadır. İyatrojenik septal perforasyonlar ise epistaksis tedavisinde koterizasyon sonrası, septoplasti sonrası görülebilmektedir. Septoplasti sonrası septal perforasyon görülme sıklığı %0,5- %3,1 arasında bildirilmiştir. Genel popülasyonda septal perforasyon görülme sıklığı ise %1,2 olarak bildirilmiş ancak birçok olgunun asemptomatik olabileceği bilindiği üzere net prevalansı saptamak oldukça güçtür. Septal perforasyonun en sık sebebinin geçirilmiş nasal cerrahi olduğu öne sürülmektedir. [2,25]

Hastalar genelde tekrarlayan epistaksis, burun içerisinde krutlanma, nefes alma esnasında ıslık sesi duyulması, intranasal laminer akımın bozulması sonucu nasal obstrüksiyon gibi semptomlar ile sağlık kuruluşlarına başvurmaktadır. Perforasyonların büyük bir kısmı (%90) anterior yerleşimlidir. Tedavi edilmemiş ileri olgularda özellikle anterior yerleşimli septal perforasyonlarda dorsum ve tip bölgesindeki destek mekanizması bozulmasıyla tip pitozisi, saddle-nose deformitesi de görülebilmektedir. [1,13,24,26]

2.7.1. Nazal Septal Perforasyon Tedavisi

Septal perforasyon onarımı öncesinde hastadan detaylı anamnez alınması ve detaylı fizik muayene gereklidir. Net etiyolojik faktör bulunmayan hastalarda sistemik hastalıklar açısından laboratuvar testleri (hemogram, biyokimya belirteçleri, anti-nötrofilik sitoplazmik antikor (ANCA), anti-nükleer antikor (ANA) vb.), uyuşturucu madde kullanımından şüpheleniliyor ise idrar testi veya malignite düşünülüyor ise perforasyon sınırlarından biyopsi istenmelidir. Bakiye kartilaj ve kemik yapıları detaylı

değerlendirmek ve uygulanacak cerrahi işlemi planlamak amacıyla paranazal sinüs bilgisayarlı tomografisi istenebilir. [1,2,27]

Nazal septum perforasyonunda başlıca 3 tedavi yöntemi bulunmaktadır.

Medikal Tedavi

Septal buton tatbiki

Cerrahi Tedavi

2.7.1.1. Medikal Tedavi

Nazal septal perforasyon tedavisinin ilk basamağı hastayı bilgilendirmek ile başlar. Genel nazal hijyenin artırılması, dijital travmadan kaçınılması önerilir. Düzenli izotonik salinle nazal lavaj ve nemlendirme ile kabuklanmanın azaltılması amaçlanır. Özellikle anteriordaki nazal septal perforasyonlarda antibiyotikli pomad veya gliserin ya da vazelinli pomadlar ile kuru ve sert kabuk oluşumunun önüne geçilebilir. Bu tedavi ile hastanın semptomlarının giderilmesi amaçlanır. [2,27,28]

2.7.1.2. Septal Buton Tatbiki

Medikal konservatif tedaviye rağmen semptomlarda gerileme olmayan veya semptomlarında tekrarlama olan hastalarda septal buton tatbiki veya cerrahi onarım denenebilir. Hastanın cerrahiye tercih etmemesi, öncesinde geçirilmiş başarısız cerrahi bulunması veya hastanın komorbiditesinin olması durumunda perforasyonun geçici olarak kapatılması amacıyla septal buton uygulanabilir. Septal buton olarak genellikle silastatik protezler şekil verilerek, lokal anestezi ile nazal septal perforasyon olan bölgeye yerleştirilir. Septal buton uygulanmasından sonra hasta özelinde değişmekle birlikte 1 yıl veya daha uzun süre kalabilir. Bu işlemden sonra hastanın nazal hijyeni ve nazal nemlendirilmesi oldukça önem kazanmaktadır. Ancak septal buton uygulanmasından sonra birçok komplikasyon bildirilmiştir. Bazı hastalarda epistaksis ve intranazal ağrı şikayetinin arttığı, septal butonun perforasyon kenarlarını irrite ederek nazal septal perforasyon boyutunda artış olduğu görülmüştür. [2,25,27,29]

2.7.1.3. Cerrahi Tedavi

Konservatif tedavilerin yerinde, zamanında ve düzgün bir şekilde kullanılması nazal septal perforasyonun büyümesini yavaşlatabilir veya büyümesini durdurabilir. Ancak her zaman perforasyonun büyüüp hastada semptomların kötüleşmesine sebep olabileceği göz ardı edilmemelidir. Böyle durumlarda cerrahi tedavi önerilebilir. [27]

Cerrahi tedavinin başlıca hedefleri gerilimsiz mukozal onarım sağlama, nazal fizyolojiyi normale döndürmektir. Cerrahi tedavinin başarısı birkaç etkene bağlıdır. Bunlar arasında; perforasyonun yeri ve boyutu, bakiye kıkırdak, kemik dokusu miktarı, cerrahın tecrübesi vb. bulunmaktadır. Bu faktörler detaylı değerlendirilerek uygulanacak cerrahinin tekniğine karar verilir. [1] Anterior yerleşimli ve büyük perforasyonlarda daha çok açık teknik tercih edilirken posterior yerleşimli ve daha küçük boyutlu perforasyonlarda endoskopik yaklaşım tercih edilebilir. [2,24,28]

Seçilen cerrahi yaklaşımdan bağımsız olarak mukoperikondriyum disseksiyonunda oldukça hassas davranılmalı ve yeni perforasyonlardan, mukozal defektlerden kaçınılmalıdır. Perforasyonun etrafı diseke edilerek perforasyon üzerindeki gerilim azaltılmalıdır. Bunun yanında septumdaki deviye olan bölümler giderilerek mukozadaki gerilim bir miktar daha azaltılabilir. Septumdaki defekti kapatmak amacıyla çeşitli greftler, flepler kullanılmaktadır:

- Endonazal mukozal ilerletme veya rotasyon flepleri
- Cross – Over Flebi
- Alt ve orta konka flebi
- Oral mukoza flebi

2 cm altındaki perforasyonlarda mukozal ilerletme veya rotasyon flepleri, cross-over flep endoskopik veya açık teknik yöntemi ile kolaylıkla uygulanabilir. [27]

2 cm üzerindeki büyük perforasyonlarda bilateral haddad flebi veya alt konka flebi tercih edilebilir. [1]

Cerrahi sırasında flepler arasına yerleştirilecek greft materyali hem perforasyonların kapanma ihtimalini artırır hem de septuma destek kazandırır. Nazal septal perforasyon onarımında kullanılan greftler arasında başlıca; bakiye septal kartilaj, kostal kartilaj, aurikular kartilaj, ethmoid kemiğin lamina perpendicularisi, vomer,

perikranyum, temporal kas fasyası, rectus abdominis fasyası, koastal kartilaj perikondriyumu veya allogreftler kullanılabilir. [30]

2.8. YARA İYİLEŞMESİ VE EVRELERİ

Yara iyileşmesi, karmaşık bir biyolojik süreç olup dört temel aşamadan geçer: hemostaz, inflamasyon, proliferasyon ve yeniden modelleme (remodeling). Her aşamada farklı hücresel ve biyokimyasal süreçler etkindir ve bu süreçler dokunun orijinal fonksiyonlarını geri kazandırmak için birlikte çalışır. Bu aşamalarda sitokinler ve diğer mediatörler, iyileşmeyi başlatan, düzenleyen ve yönlendiren anahtar moleküllerdir.[31]

2.8.1. Hemostaz

Yara iyileşmesinin başlangıç aşaması olan hemostaz, hasarı takiben kanamayı durdurmak ve iyileşmenin ilk temelini oluşturmak amacıyla başlar. Hasarlı damar endotelinin açığa çıkması, trombositlerin yaralanma bölgesine hızla göç etmesine neden olur. Trombosit agregasyonu ve koagülasyon yoluyla oluşan pıhtı, ilk olarak kanamayı durdurur ve aynı zamanda yaralanma bölgesinde hücresel göç ve iyileşme için bir matriks görevi görür. [32] Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi mediatörler, inflamasyon aşaması için gerekli hücrelerin hasarlı bölgeye çekilmesini sağlar ve damar yenilenmesi sürecini tetikler [31,33]

2.8.2. İnflamasyon

Hemostazı takiben inflamasyon evresi başlar. Hasar sonrası ilk 3-4 günlük dönemi kapsar. Bu evrede, patojenleri ve nekrotik dokuyu temizlemek için inflamatuvar hücreler, özellikle nötrofiller ve makrofajlar, yara bölgesine göç eder. Makrofajlar yara iyileşmesinde kilit rol oynayan hücrelerdir ve özellikle yara bölgesinde pro-inflamatuvar sitokinler (örneğin, tümör nekroz faktörü-alfa, TNF- α ; interlökin-1, IL-1) salgılayarak bağışıklık yanıtını hızlandırır. Bu sitokinler, daha fazla inflamatuvar hücrenin yara bölgesine çekilmesine yardımcı olur ve fibroblastların aktive olmasını sağlar [34,35]

Ayrıca, kemokinler (örneğin, monosit kemotaktik protein-1, MCP-1) ve araçılar (örneğin, prostaglandinler, tromboksan) hücre göçünü artırır ve inflamatuvar yanıtın düzenlenmesine katkı sağlar. İnterlökin-6 (IL-6) ve interlökin-10 (IL-10) gibi sitokinler, inflamasyonu düzenleyici bir rol oynayarak aşırı inflamatuvar tepkileri baskılar ve sonraki evre olan proliferasyon aşamasına geçişi sağlar.[32,35]

2.8.3. Proliferasyon

Bu evrede yara bölgesinde granülasyon dokusu oluşumu başlar. Genelde 4-21. Günler arasında görülür. [31] Granülasyon dokusu, fibroblastlar, endotel hücreleri ve yeni kapiller damarlardan meydana gelir. Fibroblastlar, transforming growth factor-beta (TGF- β) ve fibroblast growth factor (FGF) gibi büyüme faktörlerinin etkisi altında kollajen ve ekstraselüler matriks bileşenlerini sentezler. Epitelizasyon aşamasında ise, epidermal hücreler yara yüzeyini kaplamaya başlar. Keratinosit büyüme faktörü (KGF) ve epidermal büyüme faktörü (EGF), epitel hücre proliferasyonunu destekler. Sitokinler arasında IL-1 ve TGF- α 'nın bu süreci düzenleyici rolleri vardır. Bu evrede matriks metalloproteinazlar (MMP'ler) kollajen yapının yeniden düzenlenmesinde ve yara iyileşmesi sürecinde etkindir. [32,34,36]

2.8.3.1. Anjiyogenez: Yeni kan damarlarının var olan damar yataklarından tomurcuklanarak oluşum sürecidir ve yara iyileşmesinde özellikle proliferasyon aşamasında kritik bir rol oynar. Bu süreç, yara dokusunun oksijen ve besin ihtiyacını karşılamak için gereklidir ve fibroblastların, keratinositlerin ve diğer inflamatuvar hücrelerin fonksiyonlarını sürdürbilmeleri için destek sağlar.

Yara iyileşmesinde anjiyogenezi uyaran önemli mediatörler arasında vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF) ve angiopoietinler yer alır.[35]

Vazodilatasyon ve Endotelial Hücre Aktivasyonu: Prostaglandinler ve nitrik oksit gibi mediatörlerin etkisiyle yaralanma bölgesindeki mevcut damarlar genişler. VEGF'nin etkisiyle vasküler permeabilite artar, bu da plazma proteinlerinin yaralanma bölgesine geçişini kolaylaştırır. Aynı zamanda, VEGF ve bFGF'nin etkisi altında damar endotelial hücreleri aktive olur ve yeni damarların oluşumu başlar. [34]

Endotelial Hücre G ve Proliferasyonu: Aktivasyon sonrası endotelial hücreler yaralanma bölgesine doğru göç eder. Hücreler, fibronectin ve laminin gibi matriks proteinleri aracılığıyla ilerler. bFGF ve VEGF bu aşamada anahtar roller oynar. bFGF, özellikle hücrelerin çoğalmasını ve hareketini artırarak yeni damar oluşumuna katkıda bulunur.

Matriksin Yeniden Düzenlenmesi: Anjiyogenez sırasında oluşan yeni damarların stabilize edilmesi için matriks metalloproteinazlar (MMP'ler) ve doku inhibitörleri (TIMPs) devreye girer. MMP'ler, damarları çevreleyen matriks yapıları çözerek hücre gn kolaylaştırırken, TIMPs bu süreci düzenleyici rol oynar ve yeni oluşan damar yapısının dayanıklılığını sağlar [33].

Damar Olgunlaşması ve Stabilizasyonu: Anjiyogenezin son aşamasında, yeni oluşan damarlar perisitler ve düz kas hücreleri tarafından sarılarak olgunlaşır ve stabil hale gelir. Bu süreçte angiopoietin-1 (Ang-1) ve TGF- gibi faktörler damar yapısının sağamlılığını destekleyerek anjiyogenezini sonlandırır. Ang-1, özellikle damar duvarını oluşturan hücreler arasında güçlü bağlantılar oluşturarak damar geirgenliliğini azaltır.

Anjiyogenez, yaranın beslenmesini sağladığı gibi, enfeksiyon riskini azaltır ve iyileşme sürecini hızlandırır. Yeni oluşan damar yapısı sayesinde iyileşme sürecine katılan hücreler yara bölgesine kolaylıkla ulaşabilir, böylece iyileşme süreci daha verimli bir Şekilde ilerler [37,38]

2.8.4. Yeniden Modelleme (Remodeling)

Yara iyileşmesinin son evresi olan yeniden modelleme, ekstraselüler matriksin yeniden düzenlendiği ve yaranın dayanıklılığının artırıldığı süreçtir. İlk olarak üretilen tip III kollajen, daha dayanıklı olan tip I kollajenle değiştirilir. Bu aşamada, fibroblastlar tarafından salgılanan ve kollajen yıkımında rol oynayan MMP-1 ve MMP-9 gibi metalloproteinazlar ve onları dengeleyen doku inhibitörleri (TIMP'ler) matriksin stabilizasyonunda kritik öneme sahiptir. [31,32]

İnterferon-gamma (IFN-) gibi sitokinler, fibroblast aktivitesini düzenler ve TGF- ile birlikte skar oluşumunu azaltıcı etki gösterir. Remodeling aşamasında fibronectin ve laminin gibi matriks bileşenleri yeniden düzenlenir ve yaranın mekanik dayanıklılığı artar [31,39]

2.9. YAĞ DOKUSU KAYNAKLI MİKROVASKÜLER FRAGMANLARIN YAPISI VE ÖZELLİKLERİ

Yağ dokusu türevli mikrovasküler fragmanlar (MVF'ler), vaskülarize dokuların yenilenmesinde kullanılan heterojen bir hücre grubudur. MVF'ler, farklı boyutlardaki kapiller yapıların doğal mikrodamar segmentlerinden oluşur ve içinde endotelial hücreler, perisitler, fibroblastlar ve destekleyici matriks bileşenleri bulunur. Bu fragmanlar, damar yapılarına yapısal destek sağlayarak yeni damar oluşumuna katkıda bulunur ve böylece dokunun oksijen ve besin ihtiyacını karşılamak amacıyla bir neovaskülarizasyon ortamı yaratır. [40]

MVF'lerin yağ dokusundan elde edilmesi, bu dokunun yüksek vaskülarizasyon potansiyeli ve zengin kök hücre içeriği nedeniyle avantaj sağlar. Yağ dokusundaki kök hücreler, farklılaşma yetenekleri ve çeşitli büyüme faktörleri ile sitokinlerin salınımı yoluyla yara iyileşmesini destekler. Aynı zamanda MVF'ler, hücrel ve yapısal bileşenleri sayesinde doğal bir matriks görevi görerek hücrelerin proliferasyonuna ve göçüne katkıda bulunur [4]

2.10. MİKROVASKÜLER FRAGMANLARIN TIBBİ KULLANIM ALANLARI

MVF'ler, yara iyileşmesi ve doku mühendisliği alanında birçok farklı uygulamaya sahiptir. Özellikle vaskülarizasyonun yetersiz olduğu veya iyileşme sürecinin uzadığı durumlarda bu fragmanlar kullanılmaktadır. Aşağıda bazı başlıca kullanım alanları sıralanmıştır:

Kronik Yara Onarımı: Venöz ülser, diyabetik ayak yaraları gibi iyileşmesi zor olan kronik yaraların onarımında MVF'ler, damar oluşturarak ve iyileşme için gerekli mikroçevreyi sağlayarak süreci hızlandırır.

Yumuşak Doku Onarımı: Travmatik doku kayıplarında veya estetik amaçlı yumuşak doku rekonstrüksiyonunda MVF'ler, dokunun yeniden kanlanmasına yardımcı olur ve hücrel yenilenmeyi teşvik eder. [40]

Kemik ve Kıkırdak Doku Onarımı: Kemik ve kıkırdak gibi zayıf vaskülarize doku bölgelerinde MVF'ler, dokuların beslenmesini sağlamak ve yeni vaskülarizasyon için bir temel oluşturmak amacıyla uygulanır. [5]

2.11. MİKROVASKÜLER FRAGMANLARIN YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Yara iyileşmesinde MVF'lerin katkıları, neovaskülarizasyonu teşvik etmeleri ve hücre göçünü artırmaları ile ilişkilidir. MVF'ler, yara bölgesinde mikrovasküler dolaşımı sağlayarak fibroblastlar ve keratinositler gibi hücrelerin fonksiyonlarını sürdürmesine olanak tanır. Bu durum özellikle inflamasyon ve proliferasyon aşamalarında önemlidir. MVF'lerin içerisinde bulunan endotelial hücreler, VEGF gibi anjiyojenik faktörlerin üretimini uyararak yeni damar oluşumunu destekler. [4] Ayrıca perisitler, yeni damar yapılarının stabilizasyonunda rol oynar ve ekstraselüler matriksin yeniden şekillendirilmesine katkıda bulunur.

Yağ dokusu kökenli MVF'ler, aynı zamanda yara bölgesinde anti-inflamatuar ve pro-regeneratif bir mikroçevre oluşturur. MVF'lerden salınan trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF) ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) gibi mediatörler, yara iyileşmesini hızlandırır ve skar dokusunun oluşumunu azaltır. Ayrıca, bu büyüme faktörleri fibroblastları aktive ederek kollajen üretimini teşvik eder ve böylece yara direncini artırır. [5]

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız randomize kontrollü tek kör deneysel hayvan çalışmasıdır. Çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) (Proje numarası: 2024/038) ve SBÜ Seyrantepe Hamidiye Etfal Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi (SUAM) Eğitim Planlama Komisyonu tarafından desteklenmiştir. Bu çalışma, Bezm-i Alem Vakıf Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan 21/10/2024 tarihli ve 2024-50 sayılı karar ile onay alındıktan sonra gerçekleştirildi. Bu projede gerçekleştirilen hayvan deneyleri Kasım 2024 tarihinde Bezm-i Alem Vakıf Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi'nde yapıldı. Denek hayvanların günlük bakımları merkez görevlileri tarafından gerçekleştirildi. Çalışmamızda insan septum anatomisine benzerliği, cerrahi işlemin ve makroskopik incelemnin daha kolay olması, cerrahi işleme daha dirençli olması ve daha önceden de septum çalışmalarında sıklıkla kullanılan tavşan modeli tercih edildi. Çalışmamızda yaşları 6-10 aylık, cinsiyeti erkek, ağırlığı 2000-3000 gram arasında 14 adet cinsi Yeni Zelanda suşu tavşan kullanıldı. Hayvanlar çalışma süresince ortalama 22 ± 2 C sıcaklıkta, 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık ortamda ayrı deney kafeslerinde tutuldular.

Denek hayvanlar ad libitum olarak standart tavşan yemi ile beslendi. Çalışma esnasında Avrupa Konseyi'nin (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes) (ETS 123) laboratuvar hayvanları için önerdiği standartlara uyularak çalışıldı.

Deneyde kullanılacak hayvan sayısını belirlemek için Power Analiz yapıldı. Gruplarda hayvan deneyleri için geniş etki büyüklüğünde (effect size = 1,5) farkın istatistiksel olarak anlamlı olması öngörülerek 0,05 alfa anlamlılık seviyesinde % 80 güç için örneklem büyüklüğü toplam 14 hayvan olarak belirlendi. Örneklem büyüklüğü G*Power Version 3.1.9.6 programı ile hesaplandı.

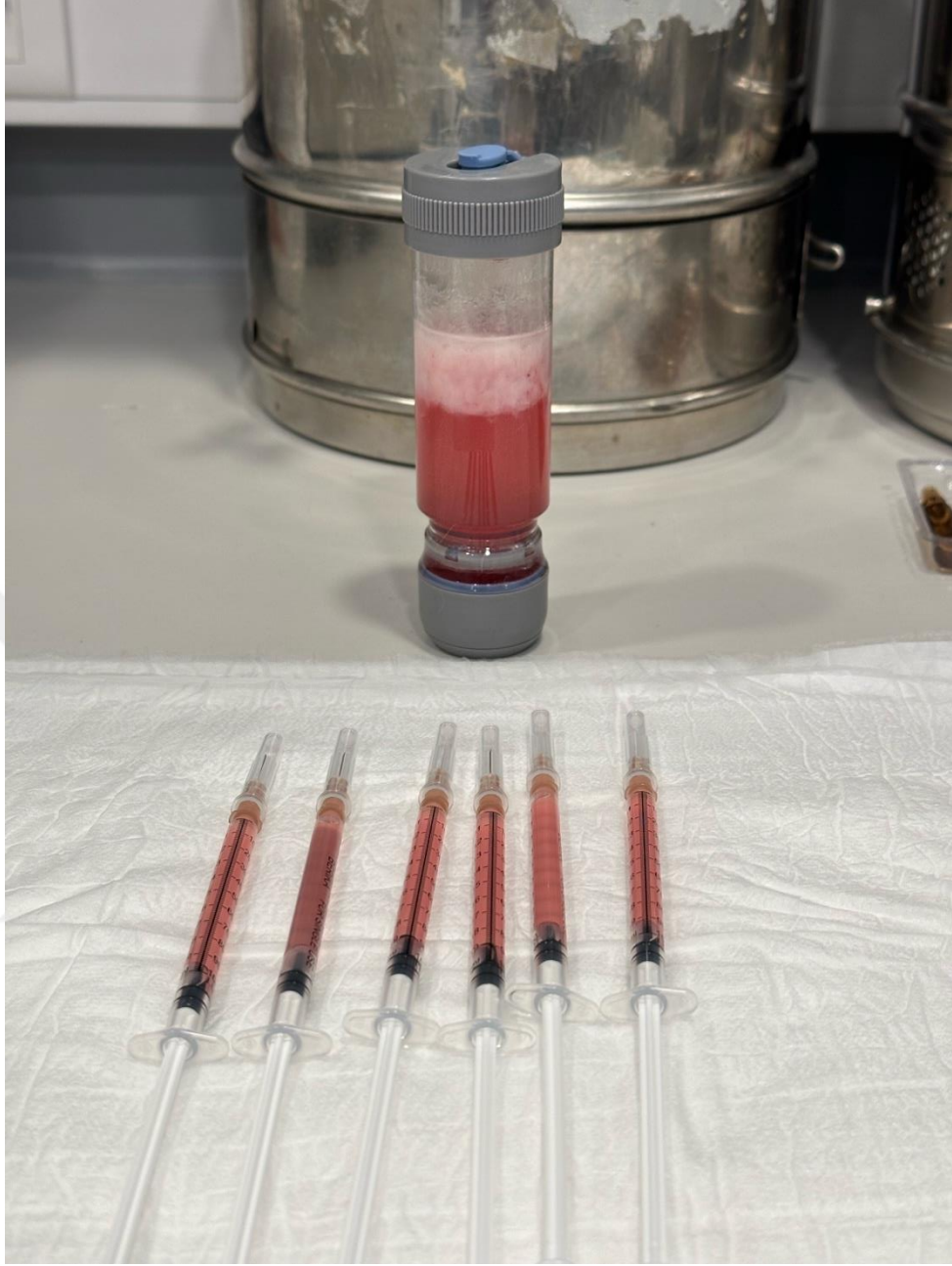
Tavşanlar randomize olarak Ad-MVF kullanılan çalışma grubu ve serum fizyolojik kullanılan kontrol grubu olmak üzere eşit olarak iki gruba ayrıldı. Tüm cerrahi işlemler aynı cerrah tarafından gerçekleştirildi.

3.1. MİKROVASKÜLER FRAGMAN HAZIRLANMASI VE DONÖR CERRAHİSİ

Yağ dokusu donörü olarak çalışma grubunda 1 adet Yeni Zelanda Tavşanı kullanıldı. 35 mg/kg Ksilazin Hidroklorür ve 7 mg/kg Ketamin intramüsküler ile sağlanan anesteziyi takiben, cerrahi saha tıraşlandı ve betadin solüsyonu ile steril bir şekilde boyanarak örtüldü. İnguinal bölgeye yapılan 3 cm'lik oblik insizyonu takiben cilt altı dokusu geçildi. İnguinal bölgede bulunan subkutan yerleşimli adipöz dokular üzerine düşüldü. Keskin ve künt disseksiyon ile bilateral inguinal bölgeden yaklaşık 30 ml adipöz doku eksize edildi.

Yağ doku alınması sonrası cilt altı 4/0 Vicryl, cilt 4/0 Vicryl Rapid sütür ile kapatıldı ve Povidon iyot solüsyonu ile pansuman yapıldı. Operasyon sahası enfeksiyon ve kanama gibi komplikasyonlar açısından yakın takipte tutuldu.

Elde edilen adipöz dokudan literatürde daha önceden tanımlanan yöntem kullanılarak MVF elde edildi. [5] Toplanan yaklaşık 30 ml hacmindeki yağ dokuları makroskopik olarak küçük parçalara bisturi yardımıyla ayrıldıktan sonra uygun bir tüp içerisine yerleştirildi. Daha sonra serum Fizyolojik ile 3 kere yıkama işlemi uygulandı. 90 mg Tip 1 Kollajenaz 3 ml Serum Fizyolojik içerisinde çözüldükten sonra 15 ml yağ dokusu içeren 2 adet Falcon tüpe eklendi. Bu Falcon tüpler içerisindeki hacim 45 ml'ye SF ile tamamlanarak istenen 2 mg/ml kollajenaz konsantrasyonuna ulaşıldı. (Şekil 1)



Şekil 1 : Mikrovasküler fragman hazırlığı

Elde edilen süspansiyon 37°C sıcaklığa sahip inkübatöre alınarak dakikada 150 devir sayısı çalkalama hızında, 10 dakika inkübe edilerek enzimatik sindirim gerçekleştirildi. Sonrasında hemen 400 gravite hızında 4 dakika santrifüj işlemi uygulandı. Santrifüj sonrası dip kısmında 5 ml kalana kadar süspansiyon pipet yardımıyla çekildi ve atıldı. MVF'yi içeren 5 ml'lik süspansiyon, Serum Fizyolojik ile 25 ml'ye tamamlandı ve takiben tekrar 400 gravite hızında 4 dakika santrifüj uygulandı. Santrifüj sonrası pipet yardımıyla dipte 5 ml kalacak şekilde üst kısım atıldı. Bu yıkama işlemi 3

defa tekrarlanarak kollajenaz süspansiyondan uzaklaştırıldı. En son yapılan santrifüj işlemi sonunda dipte kalan 1 ml içerisinde MVF izolasyonu tamamlandı.

Kalan 1 ml, pipet yardımıyla karıştırılarak elde edilen süspansiyonun homojen olması sağlandı. Süspansiyon içerisinde mikropipet yardımıyla 100 mikrolitre örnek alınarak hücre sayım lamına konuldu. Işık mikroskobu altında MVF sayılarak 100 mikrolitre içerisindeki MVF adeti hesaplandı. 100 mikrolitre serum içerisinde 30.000 adet mikrovasküler fragman olduğu hesaplandı ve cerrahi sahaya uygulanmak üzere 1 ml'lik SF içeren enjektörlere aktarıldı. (Şekil 1)

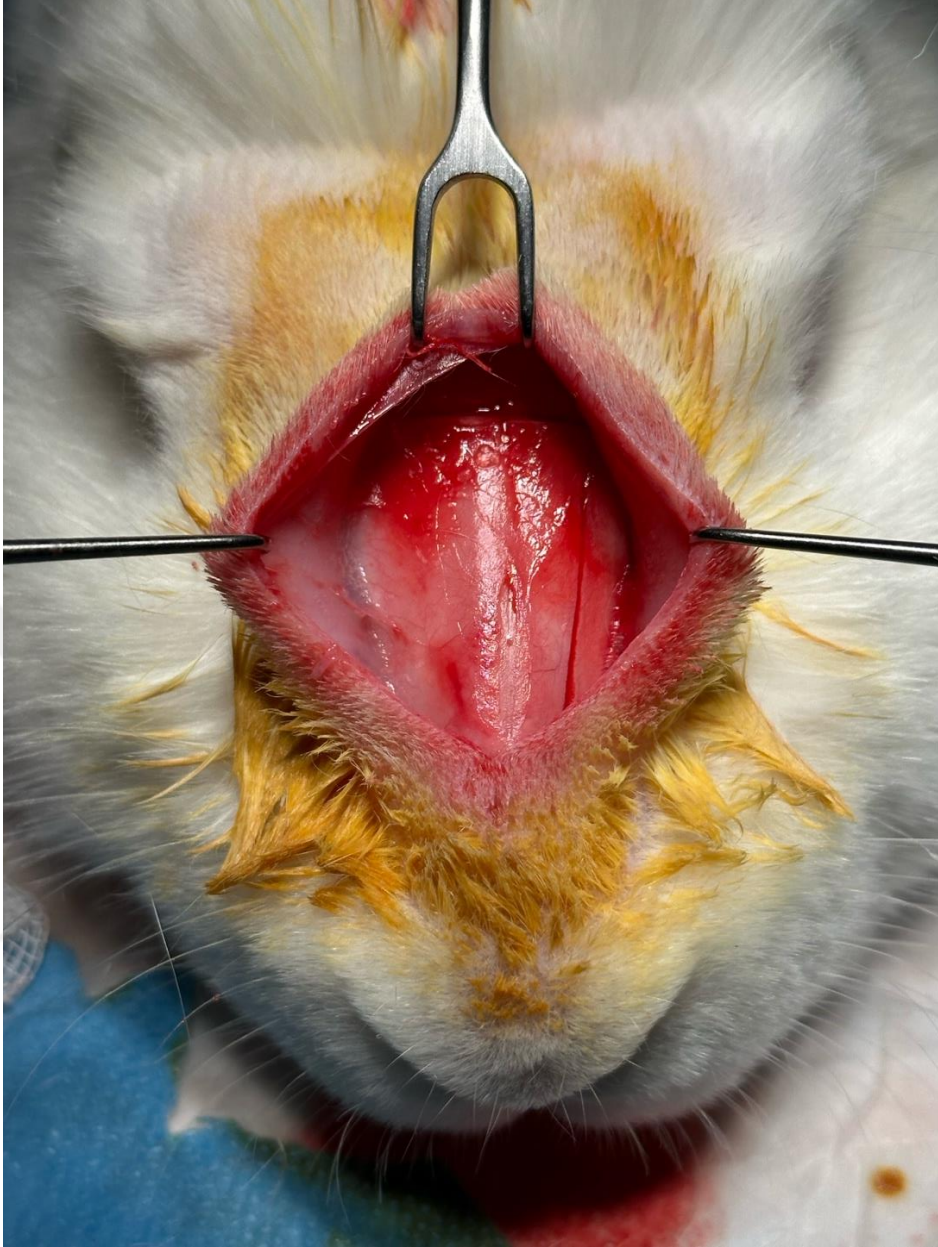
3.2. SEPTAL PERFORASYON CERRAHİSİ

Tüm tavşanlarda genel nastezi altında septal perforasyonlar oluşturuldu. Çalışma grubu için 7, kontrol grubu için 7 adet, 2-3 kg arası toplam 14 adet Yeni Zelanda tavşanı kullanıldı. 35 mg/kg Ksilazin Hidroklorür ve 7 mg/kg Ketamin intramüsküler ile anestezi sağlandı. Sonrasında hayvanların burun bölgesi frontonazal sütür hattından nazal tipe kadar tıraşlandı (Şekil 6). Takiben cerrahi saha Betadin solüsyonu ile steril bir şekilde boyanarak örtüldü. Nazal dorsuma 1:200000 epinefrin içeren %5'lik 0,5 ml Lidokain solüsyonu cilt altı enjekte edildi.



Şekil 2 : Planlanan cilt insizyonu

Nazal kaviteye ulaşım için daha önce literatürde tanımlanan teknik kullanıldı.[41] Frontonazal sütür hattından nareslerin 1,5 cm superioruna kadar olacak şekilde orta hat insizyon hattı belirlendi. 15 no bisturi ile cilt insizyonu uygulandı. Keskin ve künt disseksiyon ile periost üzerine düşüldü. Yaklaşık 2x5cm'lik periost flebi hazırlamak için flebin 3 kenarına insizyonlar uygulandı. Sağ tabanlı periost flebi kemik üzerinden eleve edildi (Şekil 3).



Şekil 3 : Periost insizyonu

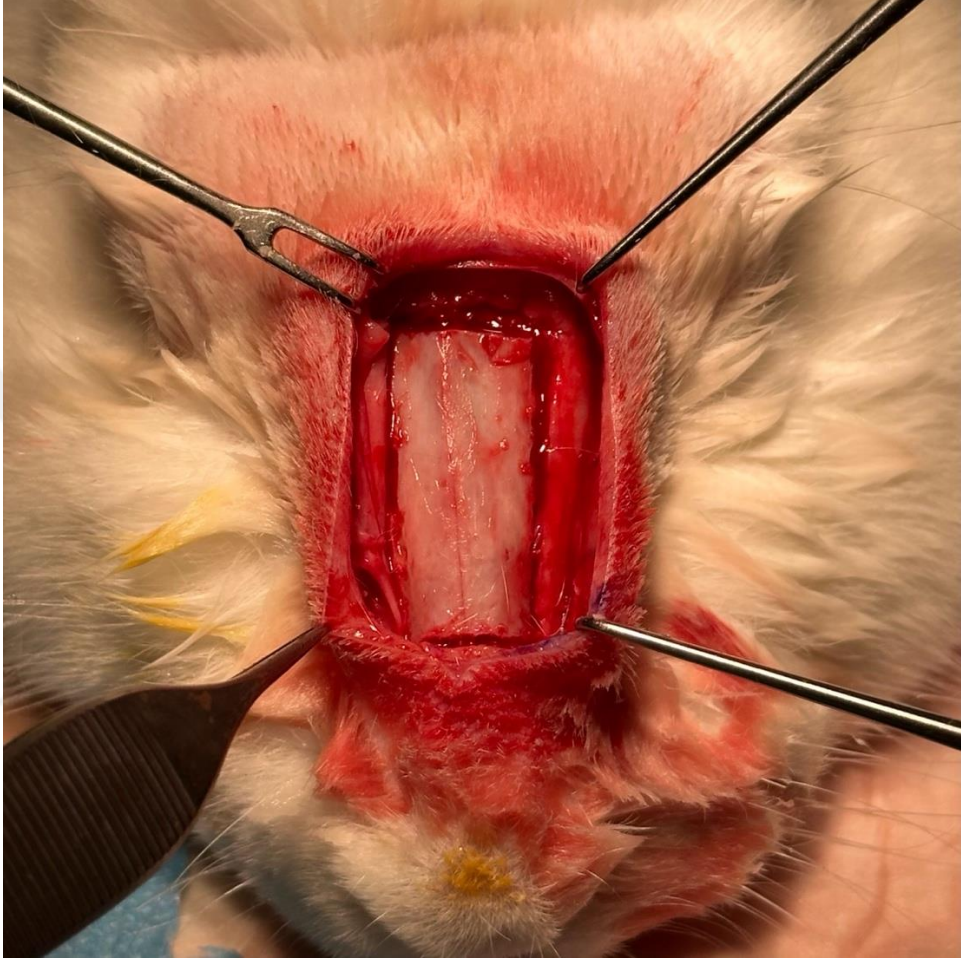
Periost elevasyonunu takiben steril elektrikli TUR cihazı (Dremel; Robert Bosch Tool Corp, WI, Amerika Birleşik Devletleri) yardımıyla nazal kemik üzerinde nazal kaviteye giriş için kullanılacak 2x5 cmlik dikdörtgen şeklinde osteotomi hattı işaretlendi (Şekil 4). Sağ taraftaki kenar dışındaki diğer 3 kenar, tur yardımıyla tam kat kesilerek osteotomi yapıldı (Şekil 5). Yapılan ostoeotomi hattının altından mukoza Rosen elevatörü yardımıyla eleve edildi. Sağ taraftaki kenar bir menteşe olarak bırakılacak şekilde nazal kemik bir kapak gibi kaldırılarak nazal kaviteye giriş sağlandı.



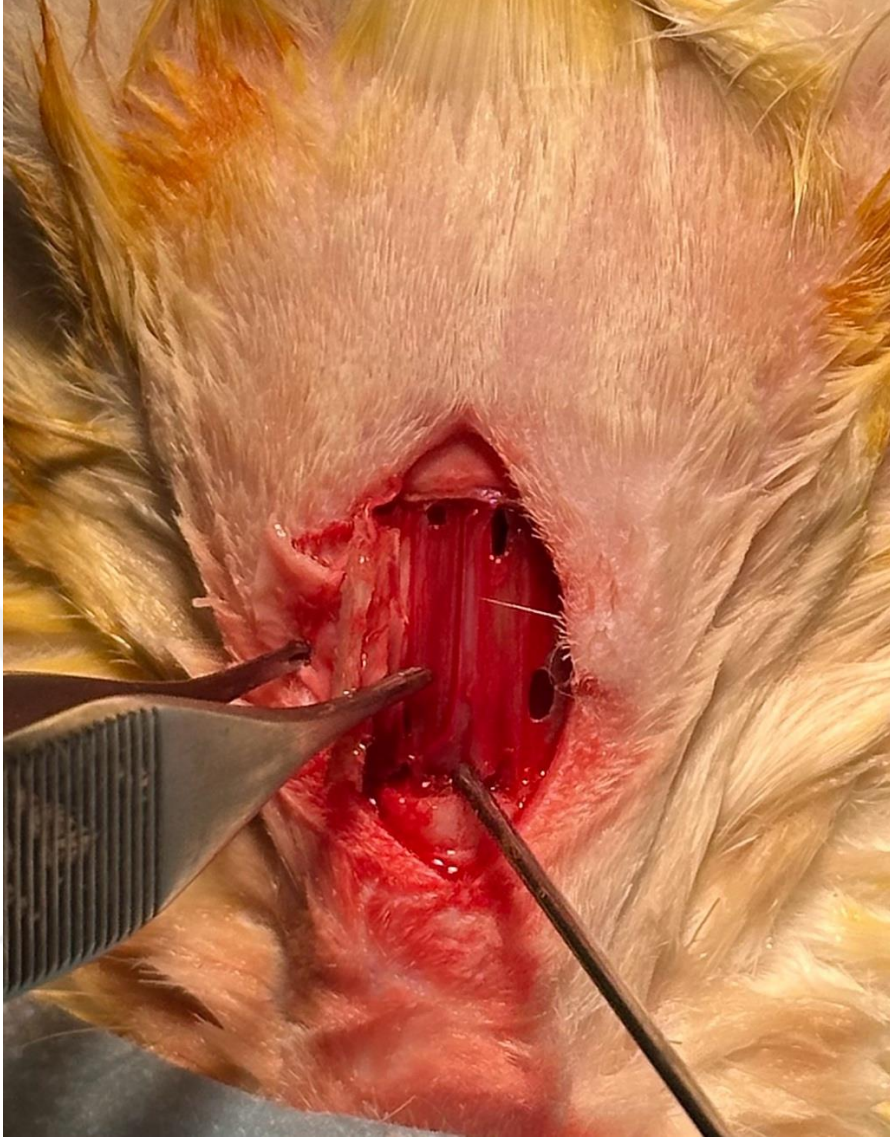
Şekil 4 : Periost elevasyonu

Nazal kaviteye girilmesini takiben bilateral mukoperikondriyal flepler septal kartilaj üzerinden eleve edildi (Şekil 6). Yeterli görüş sağlandıktan sonra dorsumdan en az 5 mm inferiorıda olacak şekilde plester bıçağı ve mikromakas ile 10x10 mm'lik kartilaj eksize edildi. Kartilajın dışarı alınmasını takiben kartilaj pencere izdüşümündeki bilateral mukoperikondriyumdan 4x8 mm'lik mukoza eksizyonu yapılarak tam kat septal perforasyon oluşturuldu (Şekil 7). Oluşturulan perforasyon etrafındaki mukoza eleve

edilerek, bir tarafta superior tabanlı diğer tarafta ise inferior tabanlı mukozal ilerletme flepleri plester bıçağı yardımıyla oluşturuldu. Bilateral mukozal flepler perforasyon alanını kapsayacak şekilde yaklaştırlarak 6-0 Vicryl ile septal kartilaja ve bakiye mukozaya suture edildi.



Şekil 5 : Osteotomi hatları

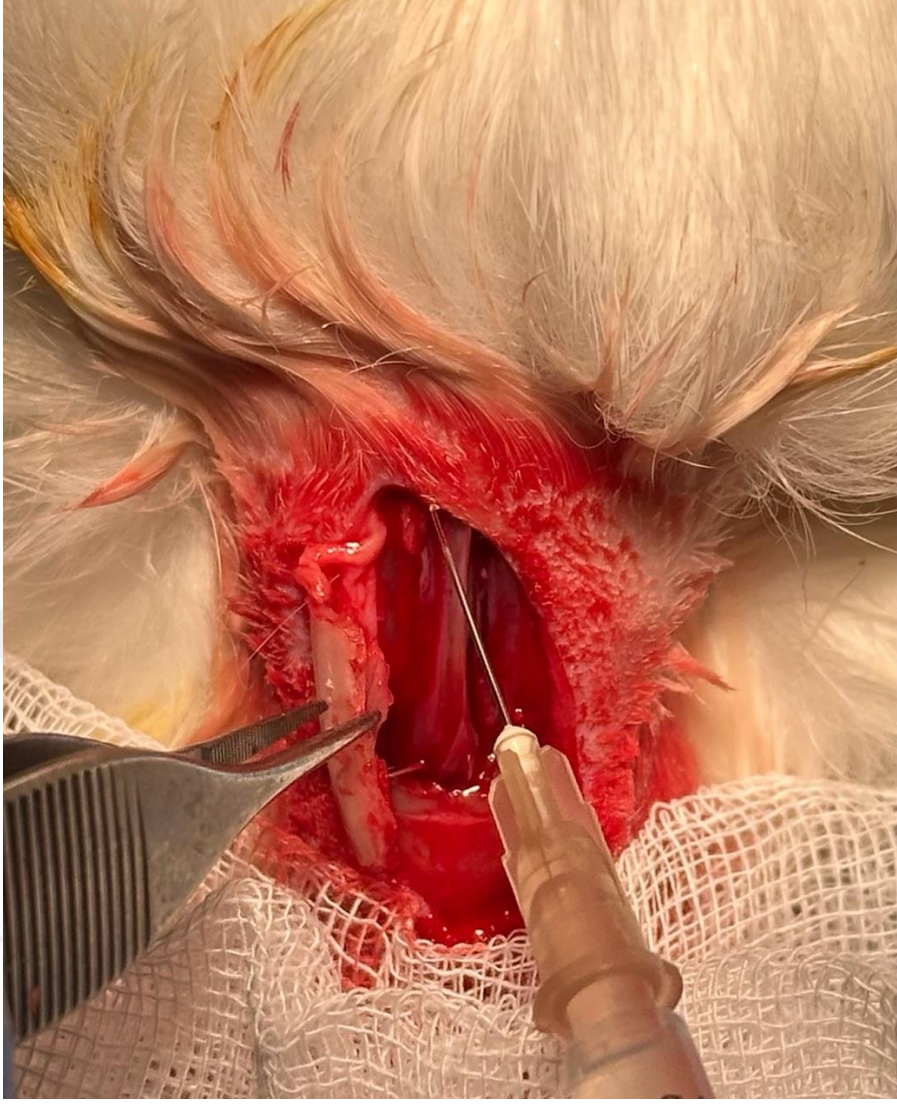


Şekil 6 : Kemik flebin elevasyonu ve nazal kaviteye giriş

Çalışma grubundaki hayvanlarda ilerletilen ve suture edilen flepler arasına Ad-MVF'leri ihtiva eden süspansiyon, denek başına 1 ml olacak şekilde 26G'lik enjektör yardımıyla enjekte edildi (Şekil 8). Kontrol grubuna ise defekt oluşturulduktan sonra aynı miktarda serum fizyolojik enjekte edildi. Her iki grupta kaldırılan nazal kemik yerine yatırıldı. Periost nazal kemiğin ve osteotomi hattının üzerine yatırılarak 5/0 Vicryl Rapid ile suture edildi. Cilt altı ve cilt 4/0 Vicryl ile suture edildikten sonra operasyona son verildi (Şekil 9).



Şekil 7 : Septal perforasyon oluşturulması



Şekil 8: Ad - MVF yerleştirilmesi

İnsizyon bölgesi Betadin solüsyonu ile silindikten sonra hayvanlar derlenme alanına transfer edildi. Yakın gözlem ile uyanmaları beklendi. Sonrasında hayvanlar ayrı kafeslerde tutuldu ve ad libitum standart tavşan yemi ile beslendi. Tüm hayvanlarda enfeksiyon bulguları, cerrahi komplikasyon bulguları ve ağrı belirtileri açısından günlük gözlemler gerçekleştirildi ve not edildi. Ağrı bulgusu saptanması durumunda Parasetamol 2 mg/ml olacak şekilde içme suyuna katılarak analjezi sağlandı.



Şekil 9 : Periost sütürasyonu

3.3. SEPTAL DOKUNUN ALINMASI

Denek hayvanlar toplam 14 gün takip edildikten sonra intramüsküler yüksek doz anestezi ile ötenazi uygulandı. Ötenazi sonrası hayvanlar cerrahi sahaya transfer edildi. 15 numara bisturi ile önceki insizyon hattından tekrar insizyon yapılarak cilt ve cilt altı doku geçildi. Periost diseksiyon makası ile eksize edilerek nazal kemiğin üzerine düşüldü. Önceki osteotomi hatlarından elevatör ve klemp yardımıyla nazal kemik en blok kaldırıldı. Nazal kemiğin dışarıya alınmasını takiben nazal kaviteye ve tüm septal yapılara ulaşıldı.

Nazal kavite septal perforasyon onarımı değerlendirilmesi ve enfeksiyon bulguları açısından muayene edildi. Septum her iki tarafta perforasyon açısından makroskopik olarak değerlendirildi ve not edildi. Mikromakas yardımıyla septum posteriorda kemik kartilaj bileşken ve anteriorda alar kartilajlardan ayrıldı. Tabandan da ayrıldıktan sonra

tüm nazal septum üzerindeki mukoperikondriyum ile birlikte kompozit olarak dışarıya alındı. Çıkarılan materyal makroskopik olarak mukoperikondriyal fleplerin sağlamlığı ve septal perforasyon varlığı açısından fotoğraflandırıldı ve değerlendirildi. Bakiye perforasyonu olması durumunda boyutları cetvel ile ölçüldü. Makroskopik enfeksiyon bulgusu olanlar not edildi. Takiben %10'luk tamponlu formolin sıvısına konularak histopatolojik inceleme için gönderildi.

3.4. SEPTAL PERFORASYONUN MAKROSKOPİK İNCELENMESİ

Deneklerden toplanan dokular histopatolojik incelemeye gönderilmeden önce fotoğraflandı. Fotoğraflar İmageJ programı kullanılarak perforasyon boyutları analiz edildi. [42]



Şekil 10: İmageJ programı ile septal perforasyon boyutu ölçümü

3.5. HİSTOPATOLOJİK İNCELEME

Histopatolojik inceleme için hayvanlardan alınan doku örnekleri %10'luk tamponlu formolin sıvısında 24 saat fikse edildi. Fiksasyonun ardından, tüm örnekler Histokinet Leica TP 1020 ve Leica EG 1160 (Leica, Wetzlar, Almanya) yarı otomatik doku takip cihazında sırasıyla 70°,80°, 90°, 96° ve 100° derece yükselen alkol serilerinde ve kloroformda işlem gördükten sonra (42-44°C) yumuşak parafine alındı ve 56-58°C'lik parafine gömüldü. Parafin bloklardan Leica RM2155 (Leica, Wetzlar, Almanya) mikrotom ile alınan 4 mikrometre kalınlığındaki kesitler lamlara yapıştırıldı. Alınan kesitlere hematoksilin ve eozin boyama yapılarak, doku örnekleri inflamasyon dereceleri polimorf çekirdekli lökositler, lenfositler ve doku makrofajlarının miktarına göre belirlendi (Tablo 1). Tüm örneklerde konjesyon ve fibrovasküler doku gelişimi incelendi (Tablo 2) [43,44]. Fibrovasküler doku gelişiminin maturasyonu 1-5 (Doku gelişimi arttıkça 1'den 5'e doğru artan değer) arasında skorlanarak değer verildi. (Tablo 3)

Tüm histopatolojik değerlendirmeler her grubun tüm bireylerinde, 40X büyütmede ve rastgele seçilmiş 5-8 farklı alanda tek kör gözlemci tarafından bağımsız olarak yapıldı. Tüm kesitler, Olympus BX53F (Olympus, Tokyo, Japonya) ve Olympus DP21 (Olympus, Tokyo, Japonya) kamera görüntüleme sistemi kullanılarak fotoğraflandı. Fotoğraflar üzerinden yapılan uzunluk ve alan ölçümleri için ImageJ programı (National Institute of Health, Bethesda, Maryland, Amerika Birleşik Devletleri) kullanıldı. [42]

Tablo 1 : İnflamasyon değerlendirme sistemi

SKOR	AÇIKLAMA
0	<20 sayıda inflamatuvar hücre bulunması
1 (HAFİF)	20-50 sayıda inflamatuvar hücre bulunması
2 (ORTA)	50-100 sayıda inflamatuvar hücre bulunması
3 (AĞIR)	100'den daha fazla inflamatuvar hücre bulunması

Not : İnflamatuvar hücreler; polimorf çekirdekli lökositler, lenfositler ve doku makrofajları olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 2 : Konjesyon değerlendirme sistemi

SKOR	AÇIKLAMA
0	Konjesyon yok
1 (HAFİF)	Az miktarda konjesyon
2 (ORTA)	Orta miktarda konjesyon
3 (AĞIR)	Yoğun konjesyon

Tablo 3 : Fibrovasküler doku gelişimi değerlendirme sistemi

SKOR	AÇIKLAMA
1	Akut inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile ödemli genç granülasyon dokusu görünür. Fibroblastlar büyümeye ve kılcal damarlar oluşmaya başlar.
2	Kronik inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve birçok kılcal damar oluşumu ile azalan doku ödemi görünür. Fibroblast proliferasyonu başlar.
3	Fibroblast ve birçok kılcal damar olgunlaşır. Kollajen lifler oluşmaya başlar.
4	Azalmış kılcal damarlar ile minimal doku ödemi görünür. Kollajen liflerinin olgunlaşmaya başlar.
5	Granülasyon dokusunun çoğunluğunu kollajen lifler oluşturur

Makroskopik ve histopatolojik incelemeler not edildi hem çalışma grubu hem de kontrol grubu verileri istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz için SPSS 21.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, Amerika Birleşik Devletleri) programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama ve standart sapma olarak verildi. Bağımsız iki grup için sayısal değişkenlerin karşılaştırmaları normal dağılım koşulu sağlandığında Student's-T test, normal dağılım koşulu sağlanmadığında nonparametrik testte Mann Whitney U testi ile yapıldı. Kategorik değişkenlerin gruplar arasındaki oranı Ki Kare Analizi ile test edildi. İstatistiksel anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.



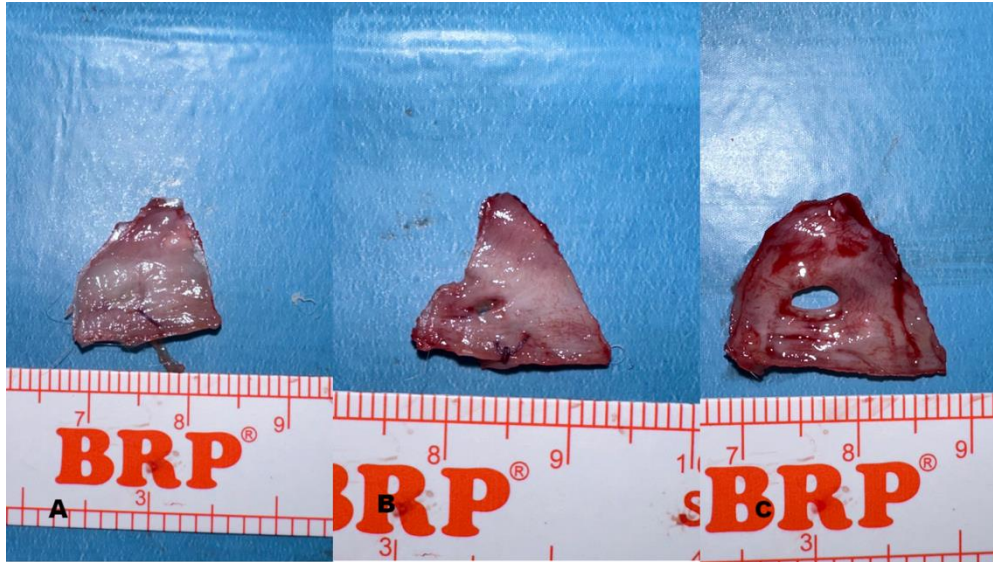
4. BULGULAR

4.1 POSTOPERATİF DÖNEM VE MAKROSKOBİK BULGULAR

Postoperatif süreçte anesteziye bağlı herhangi bir komplikasyon rastlanmadı. Postoperatif takip sırasında hayvanlarda sistematik enfeksiyon belirtisi saptanmadı. Cerrahi insizyon bölgesinde herhangi bir komplikasyon bulgusu (kanama, enfeksiyon, açılma vb.) görülmedi. Hayvanlarda solunum zorluğu, hematoma veya havayolu obstrüksiyonu lehine bulgu izlenmedi. İzlem sırasında hayvan kaybı ile karşılaşılmadı.

Dışarı alınan nazal septumlar, septal perforasyonun kapanmaları, perforasyon boyutlarının ölçülmesi ve makroskopik bulgular açısından gruplar arasında değerlendirildi ve karşılaştırıldı. (Tablo 4)

Oluşturulan septal perforasyonların cerrahi onarım sonrası kapanma oranlarına bakıldığında çalışma grubunda 4 hayvanda septal perforasyonun tamamen kapandığı ve kontrol grubunda ise tüm hayvanlarda septal perforasyonun devam ettiği görüldü. Ki – Kare ile yapılan analizde Ad-MVF kullanılan grupta perforasyonu kapanma oranının istatistiksel anlamlı daha yüksek olduğu görüldü ($p = 0,035$) (Şekil 11)



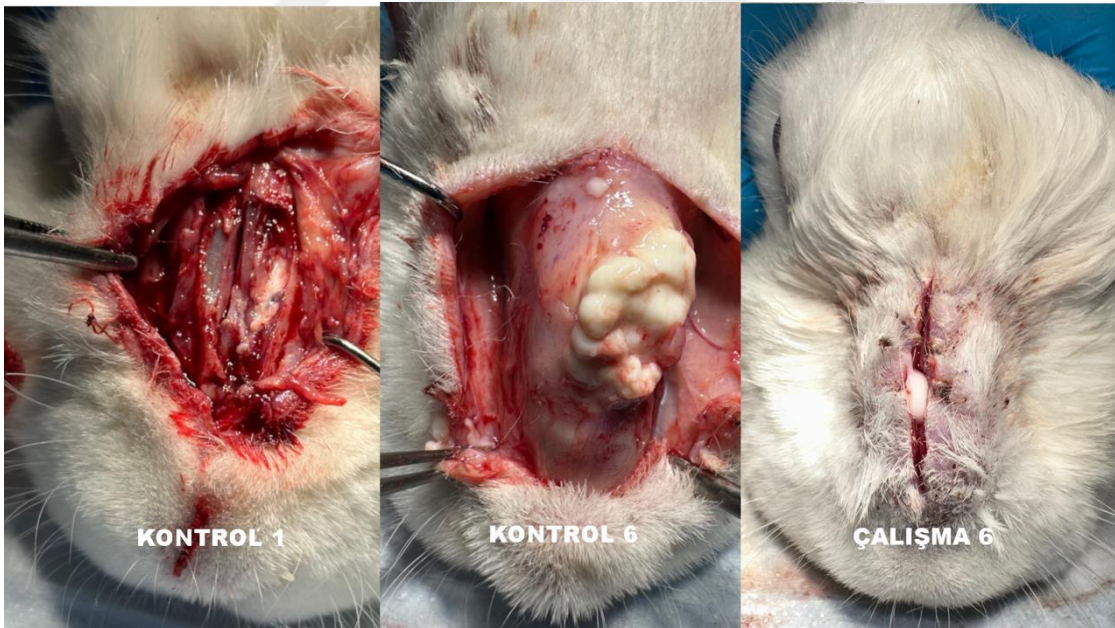
Not : A tamamen kapanmış perforasyon, B kısmen kapanmış perforasyon, C devam eden septal perforasyon

Şekil 11 : Septal perforasyonlar

	ÇALIŞMA GRUBU	KONTROL GRUBU	P
PERFORASYON KAPANMA	n=4	n=0	0,035
PERFORASYON BOYUTU (mm ²)	0,27 ± 0,61 SD	11,4 ± 5,59 SD	0,001
ENFEKSİYON BULGUSU	n=1	n=2	0,500

Tablo 4 : Makroskopik bulgular

Tam kapanma görülmeyen septal perforasyon (3 adet çalışma grubu, 7 adet kontrol grubu) boyutları analiz edilidğinde çalışma grubunda perforasyonu boyutları ortalama $0,27 \pm 0,61$ SD mm² iken kontrol grubunda ortalama $11,4 \pm 5,59$ SD mm² olarak ölçülmüştür. Çalışma grubundaki septal perforasyon boyutu kontrol grubundaki boyutlara istatistiksel anlamlı daha az bulunmuştur ($p=0,001$).

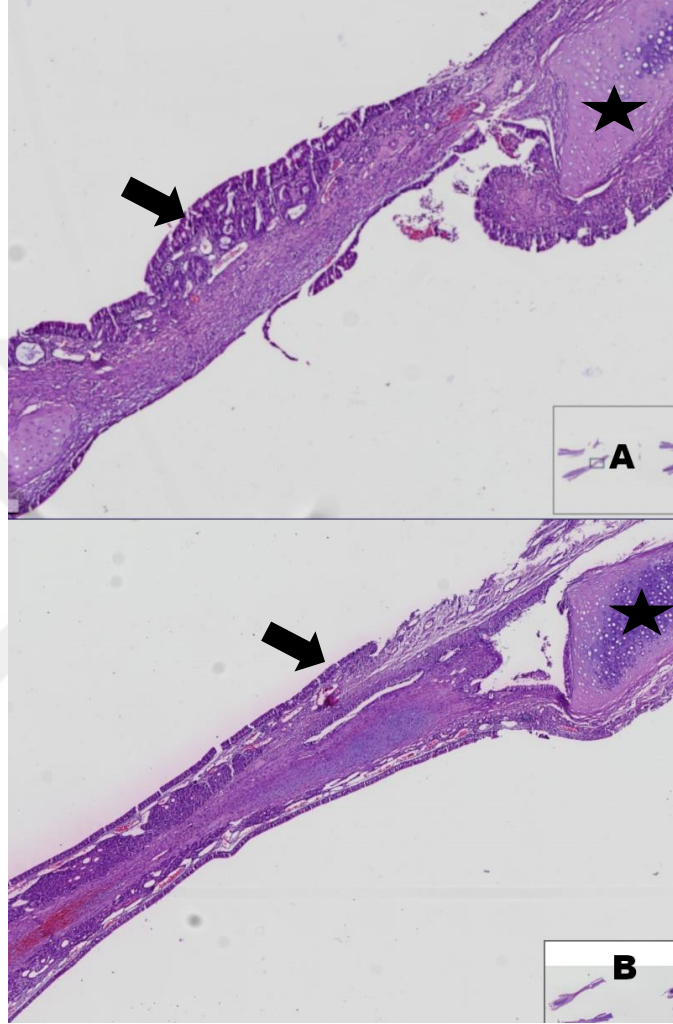


Şekil 12 : Makroskopik olarak görülen enfeksiyon bulgusu örnekleri

Septal dokunun toplanması esnasında kemik flep kaldırıldığında çalışma grubunda 1, kontrol grubunda ise 2 hayvanda operasyon sahasında enfeksiyon lehine yorumlanabilecek pürülan sekresyon ile karşılaşıldı (Şekil 12). Cerrahi alandaki görülen bu enfeksiyon bulguları gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmedi ($p = 0,500$).

4.2 HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME SONUÇLARI

Tüm deneklerden alınan spesmenlere mikroskop altında histopatolojik inceleme yapıldı ve bulgular gruplar arasında karşılaştırıldı.



Not : A Ad-MVF kullanılan denek, B kontrol grubu , Yıldız:
Kartilaj doku , siyah ok: Granülasyon dokusu

Şekil 13 : Histopatolojik inceleme kesitleri

Alınan septal dokular histopatolojik olarak incelendiğinde her iki grupta da kartilaj defektin etrafının farklı düzeylerde fibrozis ile dolduğu görülmüştür. Bu fibröz granülasyon dokusunun içerisinde minör tükrük bezlerinin olmadığı tespit edilmiştir. Çalışma grubunda oluşan granülasyon dokusunun kontrol grubuna göre daha fazla ve vasküler yapılardan daha zengin olduğu görüldü (Şekil 13).

Operasyon sahasında inflamasyon belirteçleri incelendiğinde, bulgular derecelendiğinde (0-3 arası) inflamasyon skoru çalışma grubunda ortalama $0,29 \pm 0,4$ SD, kontrol grubunda ortalama $0,71 \pm 1,1$ SD olarak bulunmuştur. Her iki grup arasında inflamasyon skoru açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,135$) (Tablo 5).

İncelenen kesitlerde konjesyon değerlendirildiğinde ve derecelendirildiğinde çalışma grubunda konjesyon skorunun ortalama $1,57 \pm 0,97$ SD bulunurken kontrol grubunda ortalama $2,29 \pm 0,75$ SD olarak bulunmuştur. Konjesyon açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,620$) (Tablo 5).

Alınan doku örnekleri yeni fibrovasküler doku gelişimi yönünden incelendiğinde çalışma grubunda 1-5 arası skorlaya göre ortalama $4,71 \pm 0,75$ SD değeri bulunurken kontrol grubu incelemelerinde bu değer ortalama $3,29 \pm 1,38$ SD olarak ölçülmüştür. Değerler karşılaştırıldığında çalışma grubunda fibrovasküler doku gelişiminin istatistiksel olarak kontrol grubundan daha fazla olduğu görülmüştür ($p=0,026$) (Tablo 5).

Tablo 5: Gruplara göre histopatolojik değişkenlerin karşılaştırılması

	ÇALIŞMA GRUBU (N=7)	KONTROL GRUBU (N=7)	<i>p</i>
İNFLAMASYON SKORU	0,29	0,71	0,135
KONJESYON SKORU	1,57	2,29	0,620
FİBROVASKÜLER DOKU GELİŞİM SKORU	4,71	3,29	0,026

5. TARTIŞMA

Nazal septal perforasyon septumda oluşan bilateral mukoperikondriyum, kemik ve/veya kartilaj dokusunu içeren tam kat doku defektidir. Etiyolojisinde travma, neoplazi, granümatöz hastalıklar ve geçirilmiş cerrahiler gibi birçok sebep vardır [2] Cerrahi sonrası geç dönem komplikasyonları arasında septal perforasyonu sıklıkla karşımıza çıkan bir bulgudur. Günümüzde yaygınlaşan endoskopik muayene ile asemptomatik NSP tanı alabilmektedir. Net oranlar bilinmemekle beraber genel popülasyonda septal perforasyon görülme sıklığı ise %1.2 olarak bildirilmiştir. [1,2]

Hastalar genelde tekrarlayan epitaksis, burun içerisinde krutlanma, nefes alma esnasında ıslık sesi duyulması, nasal obstruksiyon gibi semptomlar ile sağlık kuruluşlarına başvurmaktadır. Perforasyonların büyük bir kısmı anterior yerleşimlidir. Tedavi edilmemiş ileri olgularda özellikle anterior yerleşimli septal perforasyonlarda dorsum ve tip bölgesindeki destek mekanizması bozulmasıyla tip pitozisi, saddle-nose deformitesi de görülebilmektedir.[27]

Tedavisinde hastanın şikayetleri ve perforasyonun karakteri ele alınarak takip, medikal ve cerrahi tedavi ve septal buton tatbiki tercih edilebilmektedir. Septal perforasyon onarımında literatürde birçok teknikten bahsedilmektedir.[1,3]

Yücebaş ve ark. 12 deney hayvanından oluşan deneysel tavşan modelinde Polypropylene mesh ve mukozal ilerletme flebi kullanarak septal perforasyon onarımı gerçekleştirmişlerdir. Çalışma grubunda başarı oranının (%75) kontrol grubuna (%25) kıyasla daha yüksek olduğu belirtilmiştir. PDS plak ile ilgili Levin ve ark. yaptığı sistematik incelemede ise başarı oranının %80 üzerinde olduğu belirtilmiş ve limitasyon olarak ileri dönem sonuçların eksikliğinin üzerinde durulmuştur. [30] Biz de çalışmamızda benzer olarak tavşan modelini kullandık. Bilateral mukozal ilerletme flebi kullanarak perforasyon onarımları yapıldı. Ad-MVF uyguladığımız hayvanlarda perforasyon kapanma oranlarının kontrol grubuna göre daha iyi olduğu görülmüştür ($p = 0,035$).

Y. Rusetsky ve ark. 9 hasta üzerinde uyguladıkları çalışmada tek taraflı mukoperikondriyal flebi perforasyon anteriroundan yaptıkları başka bir insizyon içerisinden geçirerek bilateral onarım sağlamışlardır. Bu çalışmada 8 (%89) hastada tam

kapanma izlenmiş olup 1 hastada perforasyon boyutlarının küçüldüğü bildirilmiştir. [45] Perforasyon kapanma oranının yüksek olması nedeniyle çalışmamızda da bilateral ilerletme flebi kullandık.

Schultz – Coulon ‘un çalışmasında 403 hasta’ya 3 katmanlı perforasyon onarımı uygulanmış ve başarı oranı (tam kapanma) %92.5 olarak bildirilmiştir. [46] Lee ve ark. yaptıkları çalışmada endonasal endoskopik olarak unilateral mukozal ilerletme flepleri ile onarım denemişlerdir. Tek taraflı uyguladıkları ilerletme flebini interpozisyonel temporal kas fasya’sı ile destekleyerek onarım uygulamışlardır. Çalışmada 14 hastanın 12’sinde (%85.7) tam kapanma, 2 hastada ise minimal perforasyon görmüşlerdir. [28]

Cerrahi sırasında iyi kanlanan mukozal flepler arasına destek amaçlı yerleştirilen interpozisyonel greftler ile operasyonun başarısının artıtıldığı kanıtlanmıştır. [47–49] Bunun mekanizmasının desepitelize edilen perforasyon kenarlarından oluşacak granülasyon dokusuna destek olacak yapısal desteğin sağlanması ileri sürülmüştür. [46] Greft amacıyla birçok materyal kullanılmaktadır. Başlıca septumun başka bir bölgesinden alınan septal kartilaj, aurikula kartilajı, costal kartilaj, perikondrium, temporal kas fasyası, allogreft olarak medpor, poly-P-dioxanone plak (PDS) vb. gibi greft materyallerini literatürde görmek mümkündür. [47–51] Biz de bu hayvan modelimizde ilerletilen flepler arasına Ad-MVF kullandık. Bunun amacı hem fleplerin destek sağlamak, yara iyileşmesini indüklemek ve yeni olacaşak granülasyon dokusuna destek olmasını sağlamaktır. Çalışmamızda çalışma grubundaki yeni oluşan fibrovasküler doku gelişiminin kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olduğu gösterilmiştir ($p=0,026$).

Yenigün ve ark. açık teknik kullanarak aurikuler kartilajı bilateral perikondriumunu koruyarak mukoperikondriyal flepler arasına sabitleyip mukozal yaklaştırma yapmadan izlemişlerdir. Desepitelize edilen perforasyon kenarlarından granülasyon dokusunun greft üzerinden ilerleyeceğini öne sürmüşlerdir. 15 hastadan 14 tanesinde (%93.3) tam kapanma sağlanmıştır. [52] Literatür bilgisinin aksine bu çalışmada mukozal onarım olmadan, sadece mukozal rejenerasyonu destekleyecek iskelet ile benzer cerrahi sonuçlar elde etmenin mümkün olduğu görülmüştür. Bu çalışma yara iyileşmesini artırabilecek etkenler ile beraber düşünüldüğü zaman septal perforasyonu onarımında zorlu ve maliyetli cerrahi girişimler yerine daha basit yöntemlerin kullanılabilceğini önermektedir. Yara iyileşmesinin perfoasyon onarımında önemli yer

kapladığı düşünülerek yara iyileşmesini indükleyen MVF'lerin kullanılması çalışmamızda uygulanmıştır.

Daha büyük septal perforasyonlarda ise pediküllü flepler de kullanılmaktadır. Alt ve orta konka flebi veya fasial arter muskulomukozal flepler ile onarım literatürde bulunmaktadır. [51,53] Ancak operasyon süresinin uzun olması, aşamalı cerrahi gerektirmesi gibi nedenler morbiditeyi artırabilmektedir.

Ansari ve ark. öne sürdüğü ideal greft tanımında ise kullanılacak greftin donör sahada morbidite yaratmaması, kolay erişilebilir olması, ucuz ve biyouyumlu olması, şekil ve hacim olarak stabilitesini koruması vb. gibi özellikleri içermektedir. Geçirilmiş operasyonlara bağlı greft materyali bulunamaması ve olası hasta komorbiditesi cerrahları alloplastik materyal kullanımına yönlendirmektedir.[48] Çalışmamızda farklı donör sahadan alınan ve işlem sonrası elde edilen Ad-MVF'lerin septal perforasyonu onarımındaki sonuçları değerlendirdik.

Kullanılan cerrahi teknik ve greft materyali yanı sıra hastanın septal perforasyonun etiyolojisi, hastanın alışkanlıkları (sigara ve uyuşturucu kullanımı vb.), mevcut komorbid hastalıkları, yara iyileşmesi vb. gibi intrinsik faktörleri de cerrahi başarı oranında etkili olmaktadır.

Bu bilgilerin ışığında cerrahi başarısını artırmak, yara iyileşme evrelerini desteklemek amacıyla perforasyon onarımında trombosit zengin plazma (PRP), trombosit zengin fibrin (PRF), hyaluronik asit, bFGF, östradiol, laktoferrin, melatonin gibi birçok madde denenmiştir. [54–58] Sharaf ve ark. 40 hasta üzerinde yürüttükleri çalışmada endoskopik yaklaşımla mukozal rotasyon flebi uyguladıkları hastalara PRP enjeksiyonu uygulamıştır. Gruplar arasında perforasyon kapanma oranı, bakiye perforasyon boyutu ve semptomlar arasında anlamlı fark bulunmamasına rağmen operasyon sonrası krutlanma ve epistaksis görülmesi çalışma grubunda daha az bulunmuştur. [59] Takizawa ve ark. 22 deney hayvanından oluşan çalışmada bFGF ile septal perforasyon onarımı uygulamış ve septal perforasyon tedavisinde yara iyileşme evrelerini indükleyen sitokinlerin önemini vurgulamıştır. [57] Biz de çalışmamızda yağ dokusundan elde edilen MVF'lerin cerrahi başarıya ve yara iyileşmesine etkilerini değerlendirdik. Hayvan modelinde iyatrojenik olarak oluşturulan septal perforasyonların cerrahi tedavinin başarısı, komplikasyon görülme oranları ve histopatolojik değerlendirmeleri yapıldı.

Ad-MVF ilk olarak 1990'lı yıllarda, kompozit olarak arteriol, venüllerden ve perivasküler hücrelerden oluşan lümenli, stabil mikrodamarsal üniteler olarak tanımlanmıştır. [5] İlk tanımlandıkları tarihten itibaren MVF rejeneratif tıpta ve doku mühendisliğinde birçok alanda kullanılmaktadır. Bu fonksiyonel damarsal segmentlerin hızla yeni damarsal ağlar oluşturup uygulandıkları çeşitli dokular içerisinde vaskülarizasyonu indüklediği gösterilmiştir. [4,40,60]

Frueh ve ark. Ad-MVF'nin çeşitli hayvan türlerinden elde edilmesini detaylı bir şekilde tanımlamış ve yaptıkları çalışmalarda özellikle bu yöntemin diğer prevaskülarizasyon yöntemlerine göre az maliyetli, hızlı elde edilen ve güvenilir bir yöntem olduğu ileri sürmüşlerdir. [5]

Çalışmalarında Ad-MVF elde edilmesinin tek bir cerrahi girişimde uygulanabilecek olması avantaj olarak belirtilmiştir. [5,6] Aynı zamanda içerdiği mesenkimal kök hücreler ile uygulandığı dokuda vaskülarizasyonu indüklediği ve bunun sonucunda rejenerasyonu hızlandırdığı gösterilmiştir. [5] Çalışmamızda Ad-MVF'nin septal perforasyon onarım cerrahisinde vaskülarizasyonu indüklenmesi ve rejenerasyonu hızlandırması gibi özelliklerinden faydalanılarak ilerletme fleplerinin iyileşmesi ve yeni oluşan granülasyon dokusunun cerrahi başarıyı artırması amaçlanmıştır. Çalışma grubumuzda perforasyonu kapanma oranlarının kontrol grubuna göre daha fazla olması cerrahi başarının daha yüksek olduğu görülmüştür. Aynı zamanda tam iyileşmeyen perforasyonlarda kontrol grubuna göre perforasyon boyutundaki küçülmenin anlamlı olarak daha fazla olduğunu gördük (sırasıyla $p = 0,035$, $p=0,001$).

Ad-MVF hazırlanması Frueh ve ark. tarafından çalışmalarında tanımlanmıştır. Biz de çalışmamızda aynı metodolojiyi kullanarak tavşan modelinde inguinal bölgesinden alınan yağ doku örneklerini tip 1 kollejenaz kullanılarak enzimatik sindirime uğratarak cerrahi alana uygulaması kolay süspansiyon haline getirip, 1ml'lik enjektörlere içerisine aktarılmıştır. Greftin alınmasının kolay olması, cerrahi alan ile donör sahanın farklı olması, ek ciddi morbidite neden olmaması açısından bu materyalin elde edilmesi tarafımızca önerilmektedir.

Literatürde bizim tespit edebildiğimiz Ad-MVF'nin insan üzerinde kullanımına rastlanmadı. Fakat literatüre baktığımızda insan lipoaspiratından elde edilen Ad-MVF'nin kullanıldığı tek bir hayvan çalışması görülmüştür. Bu deneysel periferik arter hastalığı modelinde, Ad-MVF'nin kan akışını artırdığı ve doku nekrozunu azalttığı

gösterilmiştir. Aynı çalışmada mezenkimal kök hücre ve stromal vasküler fragmana kıyasla daha başarılı sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir. [6]

Kartilaj dokunun düşük vasküler kapasitesi nedeniyle etraf dokudaki diffüzyon ile olan beslenmeye ihtiyacı olduğu bilinmektedir. Çeşitli nedenler ile oluşabilecek olası mukoza kaybı sonrasında kartilaj doku kaybı olmasa dahi mukozal desteği olmayan kartilaj doku nekroza gidebilmektedir. Bunun yanı sıra septal perforasyon cerrahisinde kullanılan fleplerin en distal kısmında yeterli dolaşım olmadığında operasyon sırasında kanlanan bölümler postoperatif dönemde nekroz gelişmesi sonucu perforasyonun devamı görülebilmektedir. Ad-MVF'nin bu yara iyileşme sürecinin her aşamasını indükleyecek sitkoniler barındırdığı için anjiogenezi hızlandırıp bu tarz flep başarısızlıklarının önüne geçebileceği düşünülerek mevcut çalışma tasarlanmıştır.

Çalışma grubunda fibrovasküler doku gelişimi histopatolojik olarak kontrol grubuna göre daha fazla olduğu görülmüştür. Bu yara iyileşmesinde ve mukoza rejenerasyonu açısından Ad-MVF kullanılan grupta daha iyi olduğu görüşünü desteklemektedir. Fibrovasküler doku gelişimi ilerledikçe daha hızlı bir granülasyon dokusu ve iyileşme olduğu gösterilmiştir. Cerrahi başarı açısından bakıldığında Ad-MVF kullanılan çalışma grubunda perforasyon kapanma oranlarının daha fazla olduğu, mevcut perforasyonların küçülme oranının da kontrol grubuna göre anlamlı daha iyi olduğu gösterilmiştir (sırasıyla $p = 0,035$, $p=0,001$).

Ne var ki Ad-MVF kullanılan deneklerdeki histopatolojik olarak bakılan inflamasyon ve konjesyon bulgularının kontrol grubundakilere kıyasla istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmedi. Bunun nedeni denek sayımızın az olması, cerrahi sonrası izlem süresinin kısa olmasının olabileceği düşünülmüştür.

Ad-MVF üretimi için gerekli yağ dokuya ulaşım nispeten kolay ve az maliyetli olmaktadır. Yağ dokusunun alınmasından ziyade Ad-MVF elde etmek için kullanılan enzimler ve cihazlar işlemin maliyetini artırmaktadır. Kullanımı yaygınlaştıkça bu maliyetin azalacağını öngörmekteyiz.

Çalışmamızda bazı limitasyonlar bulunmaktadır. Öncelikle çalışma faz 0 (preklinik çalışmalar) olması açısından henüz sınırlı veri bulunmaktadır. İnsanlar üzerinde etkisi henüz bilinmemektedir. İzlem süresinin 2 hafta kadar kısa olması limitasyonlar arasındadır. Daha uzun izlem sonrasında kapanmış perforasyonların yeniden açılacağı, küçülmüş perforasyonların kapanabileceği de

değerlendirilememiştir. Denek sayımızın az olması, tek bir kontrol grubunun olması, oluşturulan perforasyonun aynı seansta onarılması limitasyonlar arasındadır. Donör yağ grefti tek bir hayvandan temin edilmiştir ve diğer tavşanlara uygulanmıştır. Bunun sonucundaki doku reaksiyonu bilinmemektedir.



6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Septal perforasyon cerrahi tedavisinde otolog Ad-MVF kullanımının septal perforasyon kapanma oranını artırdığı, perforasyonu boyutunun küçülmesini anlamlı olarak sağladığı güvenli bir metoddur. Komplikasyon gelişme açısından anlamlı bir fark saptanmazken, histopatolojik olarak incelendiğinde fibrovasküler doku gelişimini anlamlı olarak artırdığı gösterilmiştir. İatrojenik ya da habituel oluşmuş olan septal perforasyonu cerrahisi sırasında Ad-MVF kullanılmasının cerrahi başarıyı ve histopatolojik iyileşmeyi artırdığı gösterilmiş, perforasyonu onarımında kullanması için daha fazla sayıda, kontrollü hayvan çalışmaları yapılarak ileri araştırma önerilmektedir. Aynı zamanda Ad-MVF'nin insanlar üzerinde de farklı alanlarda çalışmaların yapılması önerilmektedir.

KAYNAKLAR

- [1] Kridel RWH. Considerations in the etiology, treatment, and repair of septal perforations. *Facial Plast Surg Clin North Am* 2004;12:435–50. <https://doi.org/10.1016/j.fsc.2004.04.014>.
- [2] Watson D, Barkdull G. Surgical Management of the Septal Perforation. *Otolaryngol Clin North Am* 2009;42:483–93. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2009.03.011>.
- [3] Goh AY, Hussain SSM. Different surgical treatments for nasal septal perforation and their outcomes. *Journal of Laryngology and Otology* 2007;121:419–26. <https://doi.org/10.1017/S002221510700566X>.
- [4] Frueh FS, Später T, Lindenblatt N, Calcagni M, Giovanoli P, Scheuer C, et al. Adipose Tissue-Derived Microvascular Fragments Improve Vascularization, Lymphangiogenesis, and Integration of Dermal Skin Substitutes. *Journal of Investigative Dermatology* 2017;137:217–27. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.08.010>.
- [5] Frueh FS, Später T, Scheuer C, Menger MD, Laschke MW. Isolation of murine adipose tissue-derived microvascular fragments as vascularization units for tissue engineering. *Journal of Visualized Experiments* 2017;2017. <https://doi.org/10.3791/55721>.
- [6] Park GT, Lim JK, Choi EB, Lim MJ, Yun BY, Kim DK, et al. Transplantation of adipose tissue-derived microvascular fragments promotes therapy of critical limb ischemia. *Biomater Res* 2023;27. <https://doi.org/10.1186/s40824-023-00395-6>.
- [7] Steding G, Jian Y. The origin and early development of the nasal septum in human embryos. *Annals of Anatomy* 2010;192:82–5. <https://doi.org/10.1016/j.aanat.2010.01.002>.
- [8] Kim C-H, Hyoung ;, Park W, Kim K, Yoon J-H. Early Development of the Nose in Human Embryos: A Stereomicroscopic and Histologic Analysis. 2004.
- [9] Howe AM, Hawkins JK, Webster WS. The growth of the nasal septum in the 6-9 week period of foetal development-Warfarin embryopathy offers a new insight into prenatal facial development. vol. 49. 2004.
- [10] Neskey D, Eloy JA, Casiano RR. Nasal, Septal, and Turbinate Anatomy and Embryology. *Otolaryngol Clin North Am* 2009;42:193–205. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2009.01.008>.
- [11] Huzing E.H, de Groot JAM. *Functional Reconstructive Nasal Surgery*. 1st ed. Thieme; 2011.
- [12] Neskey D, Eloy JA, Casiano RR. Nasal, Septal, and Turbinate Anatomy and Embryology. *Otolaryngol Clin North Am* 2009;42:193–205. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2009.01.008>.
- [13] Russell W.H. Kridel, Angela Sturm. *The Nasal Septum*. Cummings Otolaryngology: Head and Neck Surgery, Elsevier; 2021, p. 439–56.
- [14] Gifford TO, Orlandi RR. Epistaxis. *Otolaryngol Clin North Am* 2008;41:525–36. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2008.01.003>.
- [15] Han JK, Becker SS, Bomeli SR, Gross CW. Endoscopic Localization of the Anterior and Posterior Ethmoid Arteries. vol. 117. 2008.
- [16] Rosano G, Taschieri S, Gaudy JF, Del Fabbro M. Maxillary sinus vascularization: A cadaveric study. *Journal of Craniofacial Surgery* 2009;20:940–3. <https://doi.org/10.1097/SCS.0b013e3181a2d77f>.

- [17] Patel RM, Pinto JM. Olfaction: Anatomy, physiology, and disease. *Clinical Anatomy* 2014;27:54–60. <https://doi.org/10.1002/ca.22338>.
- [18] Silver WL. Neural and Pharmacological Basis for Nasal Irritation. n.d.
- [19] Patel RG. Nasal Anatomy and Function. *Facial Plastic Surgery* 2017;33:3–8. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1597950>.
- [20] Pereira ME, MacRi NP, Creasy DM. Evaluation of the rabbit nasal cavity in inhalation studies and a comparison with other common laboratory species and man. *Toxicol Pathol* 2011;39:893–900. <https://doi.org/10.1177/0192623311409594>.
- [21] Badran KW, Chang JC, Kuan EC, Wong BJF. Anatomy and surgical approaches to the rabbit nasal septum. *JAMA Facial Plast Surg* 2017;19:386–91. <https://doi.org/10.1001/jamafacial.2017.0116>.
- [22] Shah J, Roxbury CR, Sindwani R. Techniques in Septoplasty: Traditional Versus Endoscopic Approaches. *Otolaryngol Clin North Am* 2018;51:909–17. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2018.05.007>.
- [23] Fettman N, Sanford T, Sindwani R. Surgical Management of the Deviated Septum: Techniques in Septoplasty. *Otolaryngol Clin North Am* 2009;42:241–52. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2009.01.005>.
- [24] Ketcham AS, Han JK. Complications and management of septoplasty. *Otolaryngol Clin North Am* 2010;43:897–904. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2010.04.013>.
- [25] Levin M, Ziai H, Shapiro J, Roskies MG. Nasal Septal Perforation Reconstruction with Polydioxanone Plate: A Systematic Review. *Facial Plastic Surgery* 2022;38:428–33. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1743251>.
- [26] Yildirim G, Onar V, Sayin I, Onol SD, Aydin T. The reconstruction of nasal septal perforation with high density porous polyethylene covered with fascia lata: An experimental study on rabbit model. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2011;4:137–41. <https://doi.org/10.3342/ceo.2011.4.3.137>.
- [27] Kridel RWH, Delaney SW. Approach to Correction of Septal Perforation. *Facial Plast Surg Clin North Am* 2019;27:443–9. <https://doi.org/10.1016/j.fsc.2019.07.002>.
- [28] Lee H-R, Ahn D-B, Park J-H, Kim Y-H, Sin C-M, Youn S-J, et al. Endoscopic Repairment of Septal Perforation with Using a Unilateral Nasal Mucosal Flap. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2008;1:154. <https://doi.org/10.3342/ceo.2008.1.3.154>.
- [29] Sapmaz E, Toplu Y, Somuk BT. A new classification for septal perforation and effects of treatment methods on quality of life. *Braz J Otorhinolaryngol* 2019;85:716–23. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2018.06.003>.
- [30] Yücebaşı K, Taşkın Ü, Oktay MF, Tansuker HD, Erdil M, Altınay S, et al. Polypropylene mesh for nasal septal perforation repair: an experimental study. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2017;274:261–6. <https://doi.org/10.1007/s00405-016-4237-5>.
- [31] Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, Longaker MT. Wound repair and regeneration. *Nature* 2008;453:314–21. <https://doi.org/10.1038/nature07039>.
- [32] Wang PH, Huang BS, Horng HC, Yeh CC, Chen YJ. Wound healing. *Journal of the Chinese Medical Association* 2018;81:94–101. <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2017.11.002>.
- [33] Eming SA, Martin P, Tomic-Canic M. Wound repair and regeneration: Mechanisms, signaling, and translation. n.d.

- [34] Koh TJ, DiPietro LA. Inflammation and wound healing: the role of the macrophage. *Expert Rev Mol Med* 2011;13. <https://doi.org/10.1017/S1462399411001943>.
- [35] Martin P, Leibovich SJ. Inflammatory cells during wound repair: The good, the bad and the ugly. *Trends Cell Biol* 2005;15:599–607. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2005.09.002>.
- [36] Landén NX, Li D, Ståhle M. Transition from inflammation to proliferation: a critical step during wound healing. *Cellular and Molecular Life Sciences* 2016;73:3861–85. <https://doi.org/10.1007/s00018-016-2268-0>.
- [37] Tonnesen MG, Feng Xiaodong, Clark RAF. *Angiogenesis in Wound Healing*. vol. 5. 2000.
- [38] Ferrara N. *REVIEW*. 2003. <https://doi.org/10.1038/nm0603-669>.
- [39] Desmoulière A, Desmoulière D, Chaponnier C, Gabbiani G. Tissue repair, contraction, and the myofibroblast. n.d.
- [40] Laschke MW, Menger MD. Vascularization in tissue engineering: Angiogenesis versus inosculation. *European Surgical Research* 2012;48:85–92. <https://doi.org/10.1159/000336876>.
- [41] Badran KW, Chang JC, Kuan EC, Wong BJF. Anatomy and surgical approaches to the rabbit nasal septum. *JAMA Facial Plast Surg* 2017;19:386–91. <https://doi.org/10.1001/jamafacial.2017.0116>.
- [42] Schneider CA, Rasband WS, Eliceiri KW. NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis. *Nat Methods* 2012;9:671–5. <https://doi.org/10.1038/nmeth.2089>.
- [43] Roslinah M, Wan Hitam W-H, Md Salleh MS, Abdul Hamid SS, Shatriah I. Comparison of Clinical Results and Pathological Examinations Between Locally Synthesized Bone-derived Hydroxyapatite and Medpor® Orbital Implants in Animal Models. *Cureus* 2019;11:e3954. <https://doi.org/10.7759/cureus.3954>.
- [44] Mortuaire G, Leroy X, Gengler IM, Chevalier D, Prin L, Picry A. Histopathological classification of refractory chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Histol Histopathol* 2015;30 12:1447–54.
- [45] Rusetsky Y, Mokoyan Z, Spiranskaya O, Arutyunyan S. Cross-septal returned flap: modified endoscopic technique for bilateral closure of septal perforation. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2020;49:1260–3. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2020.01.026>.
- [46] Schultz-Coulon HJ. Three-layer repair of nasoseptal defects. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery* 2005;132:213–8. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2004.09.066>.
- [47] Hanci D, Üstün O, Yilmazer AB, Göker AE, Kumral TL, Uyar Y. Costal Cartilage and Costal Perichondrium Sandwich Graft in Septal Perforation Repair. *J Craniofac Surg* 2020;31:1327–9. <https://doi.org/10.1097/SCS.00000000000006320>.
- [48] Ansari K, Asaria J, Hilger P, Adamson PA. Grafts and implants in rhinoplasty-Techniques and long-term results. *Operative Techniques in Otolaryngology - Head and Neck Surgery* 2008;19:42–58. <https://doi.org/10.1016/j.otot.2008.04.007>.
- [49] Toriumi DM, Cappelle QM, Chung V. Use of costal perichondrium as an interpositional graft for septal perforation closure. *JAMA Facial Plast Surg* 2017;19:121–7. <https://doi.org/10.1001/jamafacial.2016.1367>.
- [50] Bansberg SF, Taylor CM, Neel GS. Auricular Perichondrium Graft for Septal Perforation Repair. *Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology* 2022;131:154–8. <https://doi.org/10.1177/00034894211015738>.

- [51] Li F, Liu Q, Yu H, Zhang Z. Pedicled local mucosal flap and autogenous graft for the closure of nasoseptal perforations. *Acta Otolaryngol* 2011;131:983–8. <https://doi.org/10.3109/00016489.2011.571282>.
- [52] Yenigun A, Meric A, Verim A, Ozucer B, Yasar H, Ozkul MH. Septal perforation repair: Mucosal regeneration technique. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2012;269:2505–10. <https://doi.org/10.1007/s00405-012-1964-0>.
- [53] Heller JB, Gabbay JS, Trussler A, Heller MM, Bradley JP. Repair of large nasal septal perforations using facial artery musculomucosal (FAMM) flap. *Ann Plast Surg* 2005;55:456–9. <https://doi.org/10.1097/01.sap.0000184012.63970.c3>.
- [54] Celik S, Kilic O, Zenginkinet T, Tuysuz O, Kalcioğlu MT. The Effect of Platelet-Rich Fibrin and Hyaluronic Acid on Perforation of Nasal Septum. *Am J Rhinol Allergy* 2022;36:719–26. <https://doi.org/10.1177/19458924221104547>.
- [55] Yılmaz YZ, Çakan D. Effect of Locally Administered Estradiol on Wound Healing in a Nasal Septal Perforation Animal Model. *Facial Plastic Surgery* 2023;40:080–5.
- [56] Uşaklıoğlu S, Çakan D. The Efficacy of Topical Lactoferrin on Wound Healing in an Experimental Animal Model of Nasal Septum Perforation. *Facial Plastic Surgery* 2023;39:575–80.
- [57] Takizawa Y, Morino T, Takagi R, Otori N, Kojima H, Yamato M. Effect of basic fibroblast growth factor with collagen/gelatin fixture in a rabbit model of nasal septum perforation. *Regen Ther* 2024;25:387–94.
- [58] Çakan D, Uşaklıoğlu S. The Effect of Melatonin on Nasal Septal Wound Healing in an Experimental Animal Model. *Facial Plastic Surgery* 2022;39:148–54.
- [59] Sharaf MI, Tamom MO, Al-Bermawy OA, Asker MH. Endoscopically Assisted Repair of Nasal Septal Perforation Using Platelet Rich Plasma. *J Adv Med Med Res* 2022;27–35. <https://doi.org/10.9734/jammr/2022/v34i2131523>.
- [60] Laschke MW, Karschnia P, Scheuer C, Heß A, Metzger W, Menger MD. Effects of cryopreservation on adipose tissue-derived microvascular fragments. *J Tissue Eng Regen Med* 2018;12:1020–30. <https://doi.org/10.1002/term.2591>.





