



**T.C SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ÜMRANIYE EğİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ**

KULAK BURUN BOğAZ VE BAŞ BOYUN CERRAHİSİ KLİNİğİ

**TAVŞANLARDA OLUŞTURULAN NAZAL SEPTUM PERFORASYON
MODELİNDE TOPIKAL REKOMBİNANT İNSAN EPİDERMAL
BÜYÜME FAKTÖRÜ UYGULAMASININ NAZAL SEPTAL MUKOZA
İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİNLİğİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Furkan Bayram

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/ 2025



**T.C SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ÜMRANİYE EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ**

KULAK BURUN BOĞAZ VE BAŞ BOYUN CERRAHİSİ KLİNİĞİ

**TAVŞANLARDA OLUŞTURULAN NAZAL SEPTUM PERFORASYON
MODELİNDE TOPIKAL REKOMBİNANT İNSAN EPİDERMAL
BÜYÜME FAKTÖRÜ UYGULAMASININ NAZAL SEPTAL MUKOZA
İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Furkan Bayram

Tez Danışmanı: Başasistan Uzman Dr. Ahmet Adnan Cırık

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/ 2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca her daim desteğini hissettiğim, bana her koşulda abi olarak yaklaşan, tecrübelerini içtenlikle aktaran saygıdeğer tez hocam sayın Başasistan Uzm. Dr Ahmet Adnan Cırık' a teşekkürlerimi sunarım.

Yine ihtisasım boyunca eğitim ve öğretimime değerli katkıları bulunan, bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen eski eğitim sorumlularımızdan sayın Prof. Dr. Aslı Ayşe Şahin Yılmaz'a ve sayın Prof. Dr. Mehmet Akif Kılıç'a içten şükranlarımı sunarım.

Asistanlığım boyunca, eğitimime ışık tutun bana yol gösteren, sayın Doç. Dr. Mehmet Sürmeli, Doç. Dr. Serap Şahin Önder, Op. Dr. Yaşar Kemal Duymaz, Op. Dr. Anıl Hişmi, Doç. Dr. Kadri İla, Op. Dr. İrfan Küçük, Op. Dr. Türkan Kıncır, Op. Dr. Semih Yazla ve Op. Dr. Engin Özçora 'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İhtisasım ilk gününden, son gününe kadar yanımda olan, desteklerini eksik etmeyen Op. Dr. Burak Erkmen, Op. Dr. Birsan Erzincan, Op. Dr. Arzu Tarlanova Ekiji, Op. Dr. Fatih Savran, Op. Dr. Gözde Günay, Op. Dr. Begüm Yılmaz, Op. Dr. Büşra Balcıoğlu, Dr. Gizem Meral Kantarcı, Dr. Ahmet Deveci, Dr. Ferhat Küçük, Dr. Şeyma Akgün Bostancı, Dr. Hüseyin Çubuk, Dr. Yeşim Esen Yiğit Koçer, Dr. Alp Yüce ve diğer tüm asistan arkadaşlarıma, servisimizin kıymetli sorumlu hemşiresi Neslihan Ersin'e ve servisimizin, ameliyathanemizin çalışkan, fedakar tüm hemşire ve personellerine, ayrıca bu deneyin gerçekleşmesine katkıda bulunan Bezm-i Alem Vakıf Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi çalışanlarına da şükranlarımı sunarım.

Bugünlere gelmemde sonsuz emekleri olan, bu mesleği seçmemde her zaman yanımda olan ve beni koşulsuz şartsız destekleyen saygıdeğer annem Nuriye Emel Bayram ve saygıdeğer babam İmdat Bayram'a, yanımda

olmasından her zaman güç aldığım canım kardeşim Kaan Bayram’a sonsuz ve en içten şükranlarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	iii
TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ	v
RESİM LİSTESİ	vi
ÖZET	1
ABSTRACT	2
1.GİRİŞ VE AMAÇ	3
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1 BURUN EMBRİYOLOJİSİ	5
2.2 BURUN ANATOMİSİ	7
2.3 BURUN HİSTOLOJİSİ	13
2.4 BURUN FİZYOLOJİSİ	14
2.5 TAVŞAN BURUN ANATOMİSİ	15
2.6 NAZAL SEPTUM PERFORASYONU	16
2.7 YARA İYİLEŞMESİ	23
2.8 EPİDERMAL BÜYÜME FAKTÖRÜ	27
2.9 İNSAN REKOMBİNANT EPİDERMAL BÜYÜME FAKTÖRÜ	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
4. BULGULAR	40
5. TARTIŞMA	54
6. SONUÇ	64
7.KAYNAKÇA	65

KISALTMALAR

ACE:	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
ECM:	Ekstraselüler Matriks
EGF:	Epidermal Büyüme Faktörü
EGFR:	Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
ESR:	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FGF:	Fibroblast Büyüme Faktörü
hbEGF:	Heparin Bağlayıcı Epidermal Büyüme Faktörü
hEGF:	İnsan Epidermal Büyüme Faktörü
IL-1:	İnterlökin 1
NSP:	Nazal Septum Perforasyonu
p-ANCA:	Perinükleer Boyanan Antinötrofilik Sitoplazmik Antikor
PDGF:	Trombosit Türevli Büyüme Faktörü
RF:	Romatoid Faktör
rhEGF:	Rekombinant İnsan Epidermal Büyüme Faktörü
SMAS:	Yüzeyel Muskuloaponörotik Sistem
TGF- α:	Dönüştürücü Büyüme Faktörü Alfa
TGF- β:	Dönüştürücü Büyüme Faktörü Beta
VEGF:	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Nazal Septum Perforasyon Etiyolojisi

Tablo 2: Patolojik Verilerin Dağılımı

Tablo 3: Epitelyal Dejenerasyonun Gruplar Arasındaki Dağılımı

Tablo 4: Epitelyal Rejenarasyonun Gruplar Arasındaki Dağılımı

Tablo 5: İnflamatuvar Hücre Yoğunluğunun Gruplar Arasındaki Dağılımı

Tablo 6: Fibroblast Aktivitesinin Gruplar Arasındaki Dağılımı

Tablo 7: Granülasyon Dokusu Miktarının Gruplar Arasındaki Dağılımı

Tablo 8: Anjiyogenez Miktarının Gruplar Arasındaki Dağılımı

Tablo 9: Kollajen Miktarının Gruplar Arasındaki Dağılımı

Tablo 10: Kartilaj Rejenerasyonun Gruplar Arasındaki Dağılımı

Tablo 11: Kartilaj Dejenerasyonun Gruplar Arasındaki Dağılımı

Tablo 12: Defekt Çapının Gruplar Arasındaki Dağılımı

Tablo 13: Kontrol ve Deney Gruplarının Histopatolojik Verilerinin Karşılaştırılması

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: İntauterin Burun Taslağı, Frontal Görünüm

Şekil 2: Burnun Dorsal ve İnferior Yüzey Anatomisi

Şekil 3: Nazal Septum ve Lateral Nazal Duvar Anatomisi

Şekil 4: Nazal Septum Kanlanması

Şekil 5: Sagittal Planda Tavşan Kafasının Anatomisi

Şekil 6: Epitelyal Dejenerasyonun Gruplar Arasındaki Dağılımı

Şekil 7: Epitelyal Rejenarasyonun Gruplar Arasındaki Dağılımı

Şekil 8: İnflamatuvar Hücre Yoğunluğunun Gruplar Arasındaki Dağılımı

Şekil 9: Fibroblast Aktivitesinin Gruplar Arasındaki Dağılımı

Şekil 10: Granülasyon Dokusunun Gruplar Arasındaki Dağılımı

Şekil 11: Kollajen Miktarının Gruplar Arasındaki Dağılımı

Şekil 12: Kartilaj Rejenarasyonun Gruplar Arasındaki Dağılımı

Şekil 13: Kartilaj Dejenerasyonun Gruplar Arasındaki Dağılımı

Şekil 14: Defekt Çapının Gruplar Arasındaki Dağılımı

RESİM LİSTESİ

Resim 1: Çalışmamızda Kullanılan Deney Hayvanlarının Laboratuvar Yaşam Alanı

Resim 2: Anestezi Enjeksiyonu Sonrası Sedatize Olmuş Deney Tavşanı

Resim 3: Nazal Septum Muayenesi

Resim 4: Perforasyon Modelinde Kullanılacak olan Plasti-Med Turkey, biopsy punch no: 5, resimde yeşil şaft ve sirkülatör perforatör ucu ile görülmekte

Resim 5: Oluşturulmuş Nazal Septum Perforasyonu

Resim 6: Oluşturulan Nazal Septum Perforasyonun Kontrolü

Resim 7: Çalışmamızda kullanılan rhEGF'nin jel formu REGEN-D 150 mcg jel

Resim 8: Nazal Septum Perforasyon bölgesine Regen D 150 mcg jel emdirilmiş spongostan uygulanması

Resim 9: Cilt İnsizyonu

Resim 10: Cilt Flebinin Elevasyonu Sonrası Nazal Dorsumun Görünümü

Resim 11: Nazal Kemik, Nazal Septum ve Konkaların Diseke edilmeden Posteriorndan En Blok Görünümü

Resim 12: Nazal Kemik Osteotomileri Tamamlanmış, Nazal Kemik Septum Kıkırdağından Diseke Edilmiş Görünümü

Resim 13: İzole Edilen Nazal Septal Kartilaj

Resim 14: Perforasyon Alanını İçeren Kesit, Nazal Mukoza Epitelindeki Rejenerasyon Alanı

Resim 15: Deney Grubunda İzlenen, Rezidü Perforasyon Alanının Etrafındaki Yoğun Fibroblast İnfiltrasyonu

Resim 16: Deney Grubunda Perforasyon Alanın Tam Kat Görünümü

Resim 17: Deney Grubunda Yoğun Subepitelyal Granülasyon Dokusu ve Anjiyogenez Görünümü

Resim 18: Deney Grubunda Subepitelyal Alanda Yoğun Miktarda Kollajen Birikimi

Resim 19: Deney Grubunda Kondrosit Rejenerasyon Alanları

Resim 20: Deney Grubunda Yoğun Olarak İzlenen Rejenere Kondrosit ve Neovaskülarizasyon Adacıkları

Resim 21: Deney Grubunda Rejenere Olan Epitelin Altında Yoğun Fibroblastik ve Kondrositik Aktivite Alanları





ÖZET

AMAÇ: Rekombinant insan epidermal büyüme faktörünün tavşanlarda oluşturulan nazal septum perforasyon modelinde yara iyileşmesine olan katkısını, makroskopik ve histopatolojik olarak araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmamızda 16 adet Yeni Zelanda suşu tavşan kullanıldı. Tavşanlar 8'i kontrol, 8'i deney olmak üzere iki gruba ayrıldı. Her grubun tavşanlarının sol nazal kavitesinden girilerek septumda, sirküler punch biyopsi aleti ile kolumellanın 0.5 cm posteriorundan 0.5 cm çapında perforasyon oluşturuldu. Cerrahi işlem sonrası kontrol grubuna 28 gün boyunca 0.5 cc serum fizyolojik uygulanırken, deney grubundaki tavşanlara 28 gün boyunca Regen-D 150 mcg/15 gr jel topikal olarak günde 1 kez uygulandı. Yirmi sekizinci günün sonunda yüksek doz anestezikle tavşanlar sakrifiye edildi. Nazal septumdan eski perforasyon sınırlarını içine alacak ve en az 10x10 mm boyutunda olacak şekilde eksizyonel biyopsi materyali alındı. Alınan spesmenler makroskopik ve histopatolojik olarak incelendi.

BULGULAR: Gruplar epitel dejenerasyonu, epitel rejenerasyonu, fibroblast yoğunluğu, kollajen miktarı, angiogenezis, inflamatuvar hücre sayısı, granülasyon dokusu miktarı, kartilaj dejenerasyonu, kartilaj rejenerasyonu, defektin makroskopik boyutu açısından kıyaslandı. Deney grubunda epitel rejenerasyonu, angiogenezis, kondrosit rejenerasyonu parametreleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0.05$). Makroskopik olarak kontrol grubunda ortalama defekt çapı 7.88 mm saptanırken, deney grubunda ortalama 3.5 mm olarak saptandı ve deney grubunda defekt çapı anlamlı olarak düşük saptandı ($p<0.05$).

SONUÇ: Rekombinant insan epidermal büyüme faktörünün nazal septum perforasyonunda topikal uygulanması, erken yara iyileşme aşamasında kapanmaya yardımcı olabilecek bir ajandır.

Anahtar Kelimeler: Rekombinant insan epidermal büyüme faktörü, nazal septum perforasyonu, yara iyileşmesi, nazal septum cerrahisi.

ABSTRACT

Objective: We aimed to investigate macroscopically and histopathologically the contribution of recombinant human epidermal growth factor to wound healing in a nasal septum perforation model in rabbits.

Material and Method: In our study, 16 New Zealand strain rabbits were used. The rabbits were divided into two groups, 8 control and 8 experimental. A 0.5 cm diameter perforation was created in the septum by entering the left nasal cavity of the rabbits of each group, 0.5 cm posterior to the columella with a circular punch biopsy tool. After the surgical procedure, 0.5 cc saline was applied to the control group for once a day for 28 days, while Regen-D 150 mcg/15 g gel was applied topically once a day for 28 days to the rabbits in the experimental group. Excisional biopsy material was taken from the nasal septum, including the old perforation borders and at least 10x10 mm in size. The specimens were examined macroscopically and histopathologically.

Results: The groups were compared in terms of epithelial regeneration, epithelial degeneration, fibroblast density, collagen amount, angiogenesis, inflammatory cell count, granulation tissue amount, cartilage degeneration, cartilage regeneration, macroscopic size of the defect. Epithelial regeneration, angiogenesis, chondrocyte regeneration were statistically significantly higher in the experimental group ($p < 0.05$). At the same time, in terms of macroscopic closure of the defect, the mean defect diameter was 7.88 mm in the control group, while the mean defect diameter was 3.5 mm in the experimental group, and statistically, the defect diameter was significantly decreased in the experimental group ($p < 0.05$).

Conclusion: Recombinant human epidermal growth factor is an agent that may help spontaneous closure during the early wound healing period in nasal septum perforation.

Keywords: Recombinant human epidermal growth factor, nasal septum perforation

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Nazal septum perforasyonu (NSP), septumda gelişen defekt nedeniyle her iki nazal kavitenin birbiriyle bağlantılı hale geldiği patolojik bir tablodur. Septumda gelişen bu defekt önce mukoperikondrium ve mukoperiosteomun nekrozu ile başlar takiben beslenmesi bozulan septal kıkırdağın ve/veya kemiğin nekrozu ile devam eder. NSP intranazal laminer hava akışı kaybına neden olur ve bu da nazal kavite içerisinde türbülanslı hava akışı paternlerine yol açar. Bunun sonucunda nazal solunum epitelinde hasar ve nazal fonksiyonda bozulma meydana gelir (1).

Nazal septum perforasyonun bilinen en sık nedeni başta septoplasti olmak üzere birtakım rinolojik girişimleri de içeren cerrahi travmadır (2). Septum cerrahisi haricinde diğer nazal travmalar, tüberküloz, sifiliz, difteri, aspergillöz, mukormikoz gibi enfeksiyonlar; intranazal uyuşturucu madde kullanımı, nazal dekonjestan veya steroidlerin uygunsuz kullanımı, sarkoidoz, wegner granülomatozu, sistemik lupus eritematosus gibi granülamatöz hastalıklar ve maligniteler (skuamöz hücreli karsinom, T hücreli lenfomalar, adenoid kistik karsinom) de septum perforasyon etyolojisinde rol alabilmektedir (3).

Nazal septum perforasyonun tedavisinde konservatif yöntemler, septal buton uygulanması ve cerrahi metotlar kullanılmaktadır. Hastaların çoğu asemptomatik olmakla beraber, semptomu olan hastalara septal buton ve cerrahi seçenekler önerilmektedir. Bu hastalarda semptomlar sıklık sırasına göre; epistaksis (%58), kabuklanma (%43), burun tıkanıklığı (%39), fasiyal ağrı (%17) ve burundan ıslık sesi gelmesidir (%15) (4).

Nazal septum perforasyonunun tedavisinde konservatif önlemler, septal buton veya cerrahi yöntem gibi birçok opsiyon denenmesine rağmen kapanma başarısı tatmin edici düzeyde değildir. Nazal septum perforasyonu ile ilgili literatürde flep, greft veya kombine teknikleri içeren birçok cerrahi teknik tanımlanmıştır. Ancak perforasyonu tamamen kapatacak, donör sahada morbidite yaratmayacak altın standart bir cerrahi teknik tanımlanamamıştır. Özellikle perforasyonu kapatmak için birden

fazla cerrahi gereksinimi hastada ek morbiditeler yaratmakta bu yüzden de kulak burun boğaz hekimini yeni tedavi opsiyonları aramaya yöneltmektedir.

Fibroblast çoğalmasını ve yeni damar oluşumunu uyaran, kollajen üretimini ve epitelizasyonu artıran, granülasyon dokusu oluşumunu hızlandıran, yara iyileşme süresini kısaltan epidermal büyüme faktörü'nün (EGF) yara tedavisinde kullanım alanları bulunmaktadır (5). Deri, kornea ve diyabetik ayak yaralarının tedavisinde EGF sıklıkla kullanılmaktadır. Güncel literatür incelendiğinde antienflamatuar, antiapoptotik, mukoza koruyucu, anjiyogenez indükleyici olarak kullanılan EGF ile nazal epitel veya septum kondrositleri üzerine yapılmış herhangi bir çalışma ise bulunmamaktadır.

Biz çalışmamızda rekombinant insan epidermal büyüme faktörünü, nazal septum perforasyonu oluşturulmuş tavşanlara topikal olarak uygulayarak, septum perforasyonu iyileşme sürecine olan katkısını makroskopik ve histopatolojik olarak araştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

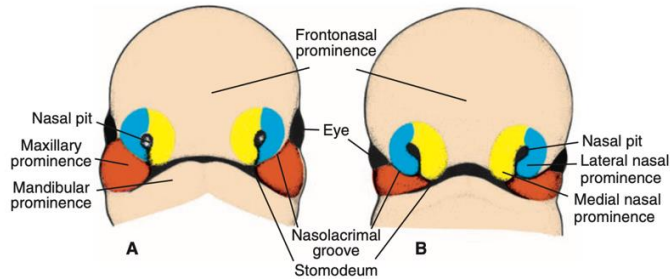
2.1 BURUN EMBRİYOLOJİSİ

Burun embriyolojisi gelişim ve büyüme fazları olmak üzere 2 kısma ayrılarak incelenebilir.

2.1.1 Gelişim Fazı

Burun, gestasyonun dört ile sekizinci haftaları arasında her iki maksiller ve mandibuler çıkıntı ile frontonazal çıkıntı tarafından oluşturulur. Gestasyonun ilk 4 haftasında; olfaktör plakod (veya nazal plakod), yüzey ektoderminin dışbükey bir kalınlaşması olarak görünür hale gelir ve fovea nazalis'e dönüşür. Fovea nazalis daha sonra burun kesesini oluşturur. Burun kesesinin oluşumu ile beraber kaudal yönde frontonazal bir çıkıntı da gelişmeye başlar.

Takiben, her iki maksiller ve mandibuler çıkıntı lateralden, mediale doğru büyür. Frontonazal çıkıntı, medial ve lateral nazal çıkıntı olarak iki kıvrıma ayrılır. Her iki maksiller çıkıntı ilk olarak frontonazal çıkıntıdan kaynaklanan lateral nazal çıkıntılarla birleşir ve daha sonra yine frontonazal çıkıntıdan kaynaklanan medial çıkıntı ile birleşir (Şekil 1). Gestasyonun altıncı haftasına gelindiğinde anterior naresler oluşur. İlkel burun boşluğunun yanı sıra frontonazal çıkıntı ile alın arasında da enine bir oluk oluşur ve nazal piramit tanınabilir hale gelir. Yedinci haftada ise burun kapsülü oluşur ve septum kaudale doğru gelişmeye başlar. On altıncı haftaya kadar nazal kapsül ve lateral nazal duvar henüz ossifiye olmamıştır. Bu haftadan sonra ossifikasyon oluşmaya başlamaktadır (6).



Şekil 1 İntrauterin burun taslağı frontal görünüm A: 5. Hafta B: 6. Hafta (Langman's Medical Embryology: 12th ed - Ch. 17 (Head & Neck)'ten alınmıştır).

2.1.2 Büyüme Fazı

Embriyonik yaşamda ve doğumdan sonraki ilk aylarda burnun büyüme hızı yüksektir. Puberteye kadar yavaş giden burnun büyüme hızı puberteyle beraber hızlanır. Bu pubertal büyüme atağı kızlarda 16-17, erkeklerde 16-18 yaşlarına kadar devam eder, daha sonra hızla düşüşe geçer. Burnun büyüme hızı genellikle vücut uzunluğuyla ölçülen iskeletin bir bütün olarak büyüme hızıyla paralel gider. Yetişkinlik döneminde ise burun, vücut uzunluğunun aksine yavaş yavaş büyümeye devam eder.

Septum, embriyonik yaşamın yedinci ve sekizinci haftaları ile ikinci ve üçüncü ayları arasında nazal kapsülün medial duvarından gelişir ve tamamen kıkırdaktan oluşur; daha sonra bazı kısımları kemikleşmeye başlar. Septumun anterior kısmı, yenidoğan döneminde ve erken çocukluk döneminde hızlı bir büyüme gösterir. Septum nazal piramit, nazal kavite ve orta yüzün ventral büyümesinde belirleyici bir rol oynar. Kıkırdak septumun daha kaudal kısmının büyümesi orta yüzün büyümesini etkilerken, anterior ve ventral kısmının büyümesi nazal piramidin belirginliğini ve uzunluğunu belirler. Kıkırdak septum, yaşamın ilk 2 yılında hızla büyür. Daha sonra büyümesi yavaşlar ve 3 yaşından sonra neredeyse durur. Bu süreç yetişkinlikte daha yavaş bir hızla da olsa devam eder. Septal kıkırdağın bazal kenarı, birbirine kaynaşan her iki premaxiller kemik ve vomer lamellerinin ön kısmı tarafından oluşturulan bir oluğa yerleşmiştir.

Perpendiküler plate, kıkırdak septumun kraniyal ve posterior kısmının intrakartilajinöz ossifikasyonu ile oluşur. Bu süreç altıncı ayda crista galli bölgesinde başlar ve yavaş yavaş kaudale ve anteriora doğru ilerler. On yaşına kadar perpendiküler plate aktif bir şekilde büyümeye devam eder, ergenlik döneminde kemikleşme süreci vomere ulaşır, büyüme yavaşlasa da kırklı yaşlara kadar devam eder. Bu gelişim aşamasında perpendiküler plate ile vomer arasında kalan septal kıkırdak şeridi kıkırdak septumun sfenoidal proçesi olarak adlandırılır.

Vomer, gestasyon sonrası 12. hafta ile doğum arasında kaudalden sefaliğe doğru intramembranöz ossifikasyonla kemikleşir. İki lamel tarafından oluşturulur. Bu lamellerin anterokranial kısmı V şeklindedir ve kıkırdak septumun posterior kısmına tutunur. Arka kısım veya ala vomer, rostrum sfenoidale'yi çevreler. Vomer altı, sekiz yaş civarı perpendiküler plate ile ergenlikte ise premaxilla ile birleşir (6).

2.2 BURUN ANATOMİSİ

2.2.1 Burnun Kesitsel Anatomisi

Burun, yüzün orta hattında bulunan piramitsel bir yapıdır. Burun ölçüsü cinsiyete, yaşa ve etnik kökene göre değişebilir. Burun, nazal kemiklerinin frontal kemiğe veya nazofrontal suture (yani nasion) bağlandığı yerden başlar ve tip bölgesine kadar uzanır.

Burnun yumuşak doku örtüsü deri, deri altı yağ dokusu, fibromusküler tabaka ve kemik, osteokartilagenöz iskeletin üzerindeki perikondrium ve periosteumdan oluşur. Burun cildinin kalınlığı burun boyunca değişir; nasionda en kalın iken (1,25 mm), rhinionda ise en incedir (0,6 mm).

Cilt, rhiniondan burun tipine doğru geçişte giderek kalınlaşır. Tip boyunca cildin kalınlığındaki bu artış esas olarak yağ bezlerindeki artıştan kaynaklanır. Burun cildi sadece tipte, rhiniondan daha kalın olma eğiliminde değildir, aynı zamanda alttaki yumuşak dokuya daha fazla yapışıktır.

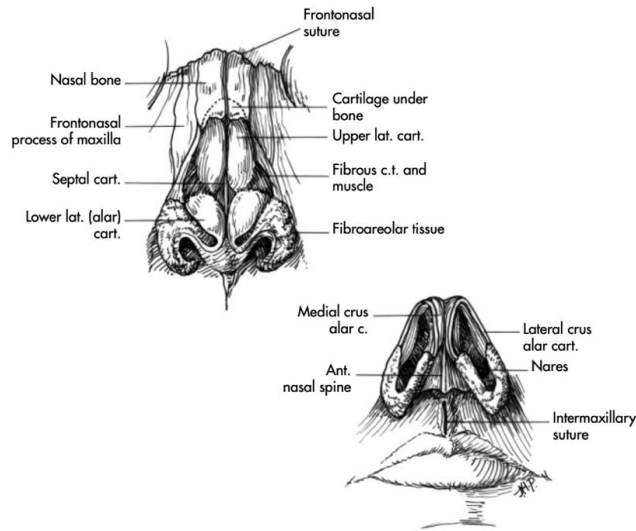
Cilt ile kartilaj ve kemik iskelet arasındaki yumuşak doku, şu katmanlardan oluşur bunlar; cilt altı yağ, burnun yüzeysel muskuloaponörotik sistemi (SMAS), derin yağ tabakası ve perikondrium veya periosteumdur. Bu subkutan yağ tabakasının hemen derininde nazal SMAS bulunur. Nazal SMAS, yüz SMAS'ıyla devamlıdır ve burnun mimetik kaslarını örter. Yüzün SMAS'ına benzer şekilde, burun SMAS'ının hem üstteki cilde hem de alttaki osteokartilagenöz iskelete bağlayan gevşek bağlantıları vardır. Nazal SMAS'ın hemen derininde derin bir yağ tabakası bulunur. Bu derin yağ tabakası, derin yüz yağ pedlerine (suborbicularis oculi yağı, bukkal yağ pedi, vb.) benzemektedir. Bu derin yağ tabakası ile osteokartilagenöz iskeletin periosteumu ve perikondriumu arasında gevşek bir areolar tabaka bulunur. Bu gevşek areolar plan, burun mimetik kaslarının sert burun çerçevesi üzerinde serbestçe kaymasını sağlayan nispeten avasküler bir düzlemdir. Son katman osteokartilagenöz iskeletin üzerinde bulunan perikondrium ve periosteumdur (7).

2.2.2 Kemik ve Kıkırdak İskelet

Kemik iskelet, nazal kemik ve maksillanın frontal çıkıntılarının birleşiminden oluşur. Nazal kemikler, nasion olarak da bilinen nazofrontal sütürde frontal kemikle birleşir. Nazal kemiklerin uzunluğu değişebilir, ancak ortalama olarak 2,5 cm'dir. Burun kemiklerinin kalınlığı da değişir; nazofrontal sütürde en kalın olma eğilimindedirler ve daha sonra kaudale doğru ilerledikçe giderek inceliyorlar. Nazal kemikler ayrıca etmoid kemiğin perpendiküler plakası ile eklenilerek burun boşluğunda, orta hatta birleşirler.

Burunun üst üçte biri burun kemikleri tarafından desteklenir; ancak, burnun alt üçte ikilik kısmı kıkırdak iskelet tarafından oluşturulmaktadır. Üst lateral kartilajlar sıkı fibriler bağlantılar yoluyla burun kemikleri ve septumla birleşir. Üst lateral kartilajların, burun kemikleri ve septumla birleştiği yer, anahtar nokta alanı olarak bilinir. Anahtar nokta alanının bozulması, orta çatinın çökmesine neden olur. Alt lateral kıkırdaklar, burnun alt üçte birine ve burun ucuna destek sağlar. Alt lateral kıkırdaklar, medial krus, middle krus ve lateral krustan oluşur. Alt lateral kartilajların lateral krusu, üst lateral kartilajların kaudal kenarı ile örtüşür ve bu bölge scroll bölge olarak bilinir.

Nazal ala, alt lateral kıkırdaklar tarafından desteklenir. Ancak alanın lateral kenarında burun kanatları aksesuar kıkırdaklar ve yoğun fibroyağlı bağ dokusu sayesinde yapısını korur (Şekil 2).



Şekil 2 Burnun dorsal ve inferior yüzey anatomisi (Ballenger's Otorhinolaryngology: Head and Neck Surgery: 16th ed – Ch. 26 'dan alınmıştır.)

2.2.3 Nazal Septum

Burun en önemli yapısal desteğini sağlayan nazal septum, üzeri respiratuar mukozla ile örtülü olan membranöz, kıkırdak ve kemik bölümlerden oluşan anatomik bir subunittir (8).

Membranöz septum, kıkırdak ve kemik yapı içermez. Alt lateral kartilajın medial krusları ile septal kartilaj arasında yerleşir. Kısmen hareketli olan kıkırdak septumun aksine hareketli olan membranöz septum, tip bölgesinin esnekliğini sağlar.

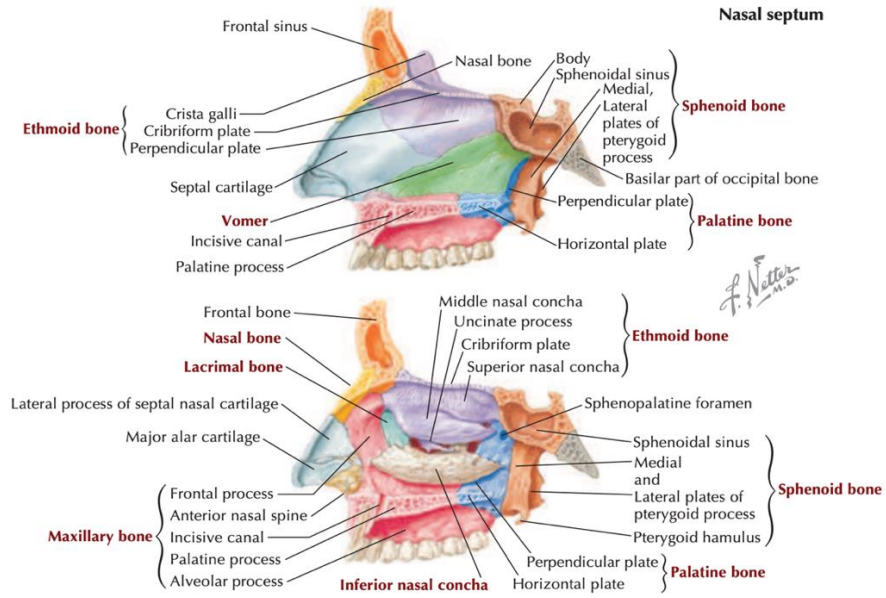
Nazal septum, ön tarafta hyalin kıkırdak, arka tarafta ise kemikten oluşan kompozit bir yapıdır. Kıkırdak septum, dorsalde üst lateral kıkırdaklar ve nazal kemiklerle, arkada kemik septumla ve altta maksiller kretle eklemelenen dörtgen şekilli bir anatomik oluşumdur. K noktasında kıkırdak septum ve üst lateral kıkırdaklar, nazal kemiğin altına birkaç milimetre girer ve sıkı fibröz bantlar ile nazal kemiğe tutunurlar. Anteriorda septum, maksiller krete ait olan nasal spin ile eklemelenir. Embriyolojik olarak septal kartilaj ve üst lateral kartilaj, kondrokraniumun kartilajinöz kapsülünden ortak gelişirler (9).

Kemik septum, üstte etmoid kemiğin perpendiküler laminası ile posteroinferiorda ise vomerden oluşur. Anteriorda nazal kemiklerin altına tutunan perpendiküler lamina, posteriorda ise lamina kribrosa ve krista gallinin inferiorunda yerleşir. Perpendiküler lamina nazal septumun en büyük kısmını oluşturmalarına rağmen nazal desteğe önemli oranda katkıda bulunmaz (10). Vomer aşağıda, maksilla ve palatin kemiklerin oluşturduğu nazal krest ile, yukarıda ise etmoidin perpendiküler laminası ile, anteroinferiorda ise septal kıkırdak ile birleşmektedir. Posterosuperiorda sfenoid rostruma uzanmakta olan vomerin posteroinferior bölümü, septumun arka serbest kenarını ihtiva etmektedir. Kemik septumun inferior bölümünü, önde maksiller krest, arkada ise palatin kemiğin nazal krestini oluşturmaktadır (Şekil 3).

2.2.4 Lateral Nazal Duvar

Lateral nazal duvar, maksiller, lakrimal, etmoid, palatin ve sfenoid kemikler tarafından oluşturulur. Burun boşluğunun lateral duvarında, bu kemik yapılarla ilişkili, farklı boyutlarda üç çıkıntı bulunmaktadır. Bu üç bazen de gelişimsel olarak kalabilen

4 yapı; alt, orta, üst ve supreme konkadır. Alt konka, üç konkanın en büyüğüdür, kendisi bir kemik yapısıdır ve maksillanın frontal prosesine ve palatin kemiğinin dik plakasına bağlanır. Orta konka, pnömatize etmoid labirentin medial kısmıdır. Orta konka, genellikle üstte kafa tabanı ve lateral burun duvarı dahil olmak üzere birden fazla bağlantıya sahiptir. Üst konka, etmoid labirentin bir başka medial uzantısıdır ve orta konkanın hemen arkasındadır. İnsanların %50'sinde ise supreme konka bulunmaktadır (11). Konkalar nazal mukozanın yüzey alanını genişletir ve olfaktör fonksiyonda önemli rolü olan türbülanslı hava akımının oluşumuna katkıda bulunurlar (12).



Şekil 3 Nazal septum ve lateral nazal duvar anatomisi (Netter's clinical anatomy Frank H. Netter, 4th ed 'dan alınmıştır.)

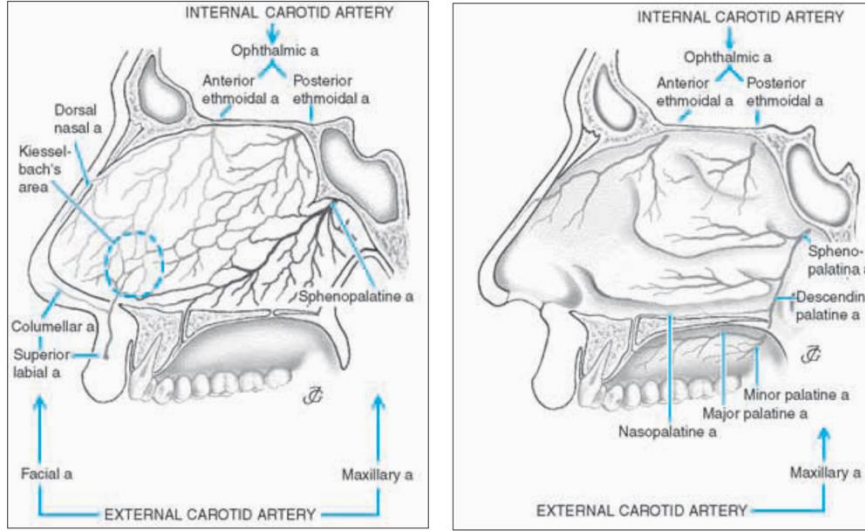
2.2.5 Nazal Septumun Kanlanması

Nazal septumun vasküler desteği ve nöral inervasyonu mukoperiosteum ve mukoperikondriyum tarafından sağlanmaktadır. Burun, baş ve boyun bölgesinde hem internal hem de eksternal karotid arter tarafından kanlanan tek anatomik yapıdır. Arteriyel kanlanma esas olarak internal ve eksternal karotid arterlerin dalları tarafından oluşturulan pleksuslar aracılığı ile sağlanır. İnternal karotid arterin oftalmik dalından ve eksternal karotid arterin maksiller ve fasiyal dallarından gelen uç dallar bu anastomozları oluşturmaktadır. Üst nazal septumun arteriyel beslenmesi internal

karotid arterden çıkan oftalmik dalın, verdiği anterior ve posterior etmoid arterlerin anastomozu ile olur. Anterior etmoid arter ve posterior etmoid arter, oftalmik arterin orbita içinde verdiği ve nazal kaviteye uzanan iki dalıdır. Her iki arter, medial orbital duvar ve fovea etmoidalis üzerinde seyrederek ön kafa tabanına ulaşır ve kribriform plate üzerinden aşağıya inerek buruna girerler. Posterior etmoid arter, üst konka ve komşuluğundaki septum bölgesinin kanlanmasını sağlar. Anterior etmoid arter ise septumun anterior 1/3'lük bölümünü ve buna karşılık gelen lateral nazal duvarı kanlandırır (9).

İnternal maksiller arter, eksternal karotid arterin uç dalı olup pterigopalatin fossada, iki adet dal verir; bu dallar desenden palatin ve sphenopalatin arterdir. Sphenopalatin arter, sfenopalatin forameninden girerek nazal beslenmeye katkıda bulunacak dallarını verir. Sfenopalatin foramen, orta konkanın lateral nazal duvara yapıştığı yerin en sonunda bulunur. Burna girdikten sonra sfenopalatin arter, posterior lateral nazal ve posterior septal dallarını verir (12). Sphenopalatin arter septumun posterior kısmının ve lateral nazal duvarın kanlanmasını sağlar. Desenden palatin arterin major ve minör olmak üzere 2 adet dalı bulunmaktadır. Majör palatin arter foramen incisivumdan geçip septum inferiorunun kanlanmasına katkıda bulunur (13). Kolumella ve kaudal septum ise fasial arterin dalı olan labial arterin septal dalları ile beslenmektedir (14).

Anterior etmoid arter, sphenopalatin arter, superior labial arter, majör palatin arter, septumun kaudal kısmında anastomoz yaparak, septum anteriorunun, beslenmesini sağlayacak olan Kiesselbach pleksusunu oluşturur. Bu bölgede mevcut olan yaygın vasküler anastomozlar nedeniyle epistaksislerin %90'ından, Kiesselbach pleksusu sorumludur.



Şekil 4 Nazal Septumun Kanlanması (Functional Reconstructive Nasal Surgery 1st ed 'dan alınmıştır.)

2.2.6 Burnun Venöz ve Lenfatik Drenajı

Burunun internal ve eksternal venöz ağı bulunmaktadır. Burnun eksternal yapısındaki venleri, fasiyal ven, pterigoid pleksus ve oftalmik vendir. Bu venler kavernoöz sinüse burun dışından venöz drenaj sağlamaktadırlar. Burnun internal venleri olan sphenopalatin ve majör palatin venler pterigoid venöz pleksusa, anterior ve posterior etmoid venler ise superior oftalmik vene drene olmaktadır. Superior oftalmik venden sonraki venöz drenajın son noktası kavernoöz sinüştür. Burnun venöz drenajının kapaksız olması nedeniyle burunda gelişecek olan enfeksiyöz patolojiler bu venöz drenaj yolu ile kavernoöz sinüse buradan da intrakranial tutulumu neden olabilirler (12).

Burunun lenfatik drenajı ise anteriorda level 1 ve level 2'yi içeren submental ve submandibuler lenf nodlarına, posteriorda ise retrofarengeal ve level 3 lenf nodlarına olmaktadır (9).

2.2.7 Burnun İnnervasyonu

Burun sensöriyel, olfaktör ve otonomik fonksiyonlara sahip bir organdır. Burnun duyuusal innervasyonu trigeminal sinirin oftalmik ve maksiller dalları tarafından sağlanmaktadır. Oftalmik sinirin dallarından biri olan nazosiliyer sinirden

anterior ve posterior etmoid sinirler kaynaklanır. Anterior etmoidal sinir burun mukozası kaudalının duyusunu alırken, posterior etmoid sinir septum posteriorunun ve üst konkanın duysal innervasyonunu sağlar. Maksiller sinirin dalı olan nazopalatin sinir ise septumun ve konkaların posterior ve inferior kısmının duyusundan sorumludur. Maksiller sinirin diğer bir dalı olan anterosuperior alveolar sinir, septum ön kısmının ve burun tabanından duysal girdileri alır. Maksiller sinirin diğer dalı olan infraorbital sinir ise nazal tip, vestibül ve alar bölgenin duysal girdilerini santral sinir sistemine taşımaktadır (15).

Otonomik sinir sistemi vasküler tonusu, konkaların konjesyonunu ve burunda oluşan nazal sekresyon miktarının belirlenmesini sağlar. Presinaptik parasempatik lifler fasyal sinir içinde genikulat gangliona ulaşırlar. Genikulat gangliona greater süperfisiyal petrozal sinire katılarak, vidian siniri ortaya çıkarırlar. Vidian sinirin içerisindeki bu lifler, sfenopalatin gangliona ulaşır ve nazal mukozayı inerve etmeden önce postganglionik nöronlarla birleşirler. Postsinaptik sempatik lifler sfenopalatin gangliona ulaşarak ve nazal mukozada sonlanırlar (14).

2.3 BURUN HİSTOLOJİSİ

Paranasal sinus ve burun boşluğunda 3 farklı histolojik alt ünite bulunmaktadır. Bunlar vestibüler bölüm, respiratuar bölüm ve olfaktör bölümdür.

Vestibüler bölüm, keratinize çok katlı skuamöz epitelle döşelidir. Bu epitele ek olarak yağ, ter ve kıl foliküllerinden de zengindir. Vestibüler ve olfaktör bölge dışında tüm nazal kavite, yalancı çok katlı silyalı kolumnar epitel ile döşelidir ve bu epitel ektoderm kökenlidir.

Respiratuar bölümü oluşturan nazal epitelde silyalı, bazal ve goblet olmak üzere 3 tip hücre bulunur. Goblet hücreleri solunum epitelini örten müköz salgıyı salgırlar. Silyalı hücreler, silyalarının hareketi sayesinde müköz tabakayı farinkse doğru ilerletir. Mukosiliyer tabaka mukozanın dış etmenlere karşı ilk savunma mekanizmasıdır. Silya fonksiyonu ortamın ısısı, nemi ve pH değeri gibi birçok etmenden etkilenir.

Bu epitel tabakasının altında serömüköz bezleri içeren lamina propria tabakası bulunmaktadır. Bu bezler lamina proprianın altında bulunan vasküler fibrokonnektif tabakada yerleşmektedir. Konkalarda nazal epitel tabakası daha

kalındır. Konkaların ve septum inferior bölgesinin, geniş nörovasküler kapasitesi sayesinde nazal kavite kapasitesi de değiştirilebilmektedir.

Olfaktör mukoza nazal kavitenin tavanında, bitişiğindeki septumda ve üst konkada bulunmaktadır. Olfaktör epitel; olfaktör nöron, destek hücresi ve bazal hücreyi içermektedir (16).

2.4 BURUN FİZYOLOJİSİ

Burunun başlıca fizyolojik fonksiyonları; solunan havanın uygun ısıya getirilmesi ve nemlendirilmesi, alt havayollarına uygun sıcaklık ve neme sahip havanın iletilmesi, bu hava akımından zararlı maddelerin filtrelendirilmesi ve kokudur.

Hava buruna nostrillerden giriş yaptıktan sonra, nazal vestibül aracılığı ile nazal valv bölgesine iletilir. Nazal valv burnun en dar bölgesidir. Valv bölgesinden geçen hava Bernoulli etkisiyle hızlanır ve internal nazal ostiumun konveks yapısı nedeniyle hava akımı merkezden uzaklaşır. Bu şekilde türbülant bir hava akımı ortaya çıkar. Böylece nostrilden geçen hava akımı konkalar bölgesindeki tüm mukozaya temas eder (17).

2.4.1 Solunan Havanın Uygun Sıcaklığa Getirilip Nemlendirilmesi Ve Nazal Siklus

Burun dış ortam ısısına göre solunan havayı 31-37 °C arasında ayarlayabilme yetisine sahiptir. Solunan hava konkaların konveksiyon yeteneğiyle ısıtılır.

Havanın nemlendirilmesinde seröz bezlerden salgılanan sekresyon, ekspiryum havasındaki su ve nazolakrimal kanaldan burna ulaşan sekresyon kullanılır. Solunan hava nazofarenkse ulaştığında nem oranı %100'e ulaşabilir.

Nazal döngü, nazal havayolu direncinin siklik bir döngüde fizyolojiye uygun olarak değişmesidir. Nazal siklus 2-6 saat sürer. Bu sürede nazal kavitenin bir tarafında konjesyon olurken diğer tarafında dekonjesyon olmaktadır (18).

2.4.2 Antijen ve Yabancı Maddelerin Temizlenmesi

Solunan hava 2 bariyer mekanizması ile filtrelenir. İlk basamakta havadaki makro partiküller, nazal vestibüldeki kıllar ve nazal valv tarafından tutulur. İkinci basamakta ise mikro partiküller, burundaki mukus tabakasına tarafına yapışarak temizlenir. Bu basamakta hava akımının türbülant olması nedeniyle havayla temas eden

mukozal yüzey genişlediği için bu partiküllerin mukus tabakasına yapışma ihtimali arttırılır (19).

2.4.3 Koku

Olfaktör epitel, burun boşluğunda orta konkanın medialinde kribriform plate'e oturan ve superior konka ile septumun üst kısmına uzanabilen bir alana yerleşmiştir. Olfaktör epitel yalancı çok katlı kolumnar epiteldir ve içerisinde birçok hücre barındırabilir. Bunlar; olfaktör reseptör hücreler, bazal hücreler, destek hücreleri ve bowman bezlerinin ductuslarıdır. Solunan havadaki, koku molekülleri olfaktör epiteli örten mukus içerisinde çözünürler. Olfaktör reseptör hücreleri tarafından alınan olfaktör duyu frontal loptaki koku merkezine taşınır.

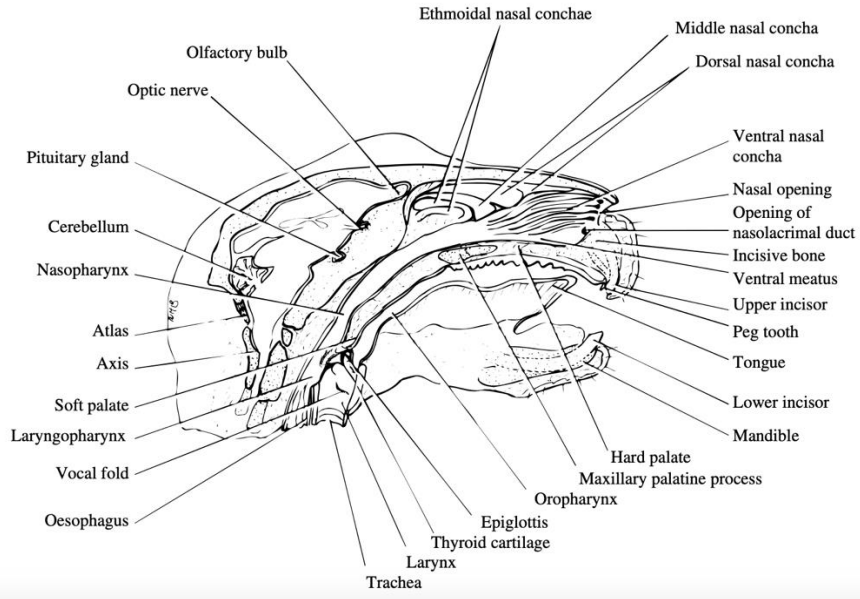
2.5 TAVŞAN BURUN ANATOMİSİ

Tavşan burnunun, insan burnuna olan anatomik benzerliğinden dolayı tavşanlar, nazal septum modellemelerinde sıkça kullanılmaktadır.

Maksilla, premaksilla, nazal kemikler tarafından oluşturulan tavşan nazal kavitesi, önde burun delikleri ile dışarıya, arkada koana vasıtasıyla nazofarenks ve kafa tabanına ulaşan bir yapıdır.

İnsana benzer şekilde nazal septum ile nazal kavite ikiye ayrılır. Nazal kaviteyi ikiye bölen nazal septum posteriorda ethmoid kemiğin perpendiküler laminası ile devam eder. Ancak perpendiküler lamina insana göre daha rudimenterdir. Kıkırdak septumun ventral parçası, posteriorda vomer ile devamlılık gösterir. Kaudal septumun ventral kısmı ise önde vomeronazal organla devamlılık göstermektedir.

İnce ve uzun yapıda olan nazal kemikler orta hatta füzyona uğrayarak nazal kavitenin üst çatısını oluşturur. Kavitenin posterosuperiorunda nazal kemikler, frontal kemik ile devamlılık gösterir (20).



Şekil 5 Sagittal planda tavşan kafasının anatomisi (Textbook of Rabbit Medicine 1st ed 'dan alınmıştır.)

2.6 NAZAL SEPTUM PERFORASYONU

Nazal septum perforasyonu, septumda gelişen defekt nedeniyle her iki nazal kavitenin birbiriyle bağlantılı olduğu patolojik bir tablodur. Septumda gelişen bu defekt önce mukoperikondrium ve mukoperiosteomun nekrozu ile başlar takiben beslenmesi bozulan septal kıkırdağın ve/ veya kemiğin nekrozu ile devam eder. NSP aynı zamanda intranazal laminar hava akışı kaybına da neden olur. Nazal kavite içerisinde türbülanslı hava akışı paternleri gelişir.

Gelişen türbülanslı hava akışı paternleri septal mukoza epitelinde hasara ve nazal fonksiyonda bozulmaya yol açar (1).

Genel popülasyonda NSP'nin tahmini prevalansı yaklaşık %1,2'dir. Ancak kesin prevalansı net olarak bilinmemektedir. NSP'lerin %92'si anteriorda görülmekle birlikte posterior veya superiorda görülen NSP prevalansı yaklaşık olarak %10'dur (21).

Anterior NSP'ler sıklıkla travma (dijital travma veya cerrahi) sonucu ortaya çıkar. Genellikle kalıcı veya tekrarlayan sinonazal semptomlarla bulgu verir. Posterior veya superior perforasyonlar genellikle asemptomatiktir ve yaygın olarak sistemik hastalıklardan kaynaklanır. Yetişkinlerde NSP'nin klinik belirtileri sıklık sırasına göre;

epistaksis (%58), kabuklanma (%43), burun tıkanıklığı (%39), fasial ağrı (%17) ve burundan ıslık sesi gelmesidir (%15) (4,22).

NSP'nin patofizyolojisi 4 basamakta tanımlanmıştır. İlk aşama, mukozal hasara yol açan, eritem, şişlik ve kabuklanmayı tetikleyen lokal bir inflamatuvar reaksiyondan oluşur. İkinci aşama, ilgili bölgenin vaskülarizasyonunda bir azalma ve inflamatuvar hücreler tarafından submukozal infiltrasyon ile karakterizedir. Mukozal ve submukozal katmanların kaybıyla kıkırdak dokuda iskemi gelişir. Üçüncü aşama, mukozal katmanın düzensiz rejenerasyonu ve onarımıdır. Bu düzensiz onarım mekanizması sonucu kıkırdak dokuda nekroz gelişir. Dördüncü aşama, perforasyon sınırlarının aynı zamanda kanamaya ve kabuk oluşumuna daha duyarlı olan atrofik epitel ile kaplandığı son adımdır. Ek olarak, zayıf lokal hijyen nedeniyle gelişen akut veya kronik enfeksiyonlar ve perikondritler NSP'nin büyümesine ve kötüleşmesine yol açar. Etiyolojiye göre nazal septum perforasyonu travmatik/iatrojenik prosedürler, intranazal ilaçlar, sistemik ilaçlar ve mesleki maruziyet, inflamatuvar, enfeksiyöz ve malign hastalıklar nedeniyle de oluşabilir. Bunların arasında NSP, septoplasti gibi cerrahi prosedürlere ikincil olarak daha sık görülmektedir (4,22).

Nazal septum perforasyonunun nedenleri arasında travmatik NSP'nin yaygınlığı yaklaşık %39'dur. Travma grubunda NSP'nin en sık görülen nedenleri septoplasti öyküsü veya self dijital travmadır (2).

Geçmiş yıllara bakıldığında septoplasti, NSP'nin en önemli nedeniydi, ancak septoplastide Cottle tekniğinin tanıtılmasından bu yana, septoplastilerin yalnızca %1 ila %8'i NSP ile komplike hale gelmiştir (23). Daha önceleri uygulanan submukozal rezeksiyon tekniği ile daha yüksek bir yüzde ile NSP (yaklaşık %17) bildirilmiştir (2). Septoplasti sonrası gelişen septal perforasyonların nedeni, deviyeye septal kıkırdak veya kemiğin çıkarıldığı alanda birbirine karşılıklı gelen mukoza kayıplarıdır. İki taraflı mukozal yırtıklar, aradaki kıkırdak doku yerinde bırakılsa bile, yine de septal perforasyonlarla sonuçlanabilmektedir. Çünkü kıkırdağın beslenmesi, üstteki mukoperikondriyumdan sağlanır ve bu beslemenin çift taraflı bozulması, kıkırdakta nekroz oluşmasına ve nekrozun doğal sonucu olarak perforasyon oluşmasına neden olabilmektedir (24). Bu nedenle, submukoperikondrial ve subperikondriyal planın

uygun diseksiyonu ile beraber mukoperikondriyal dokunun korunması, NSP gelişimini önlemektedir (25).

Septum cerrahisi haricinde gelişebilen nazal travmalar (nazotrakeal entübasyon uygulanması, nazogastrik sonda aplikasyonu, burun tamponunun gereğinden uzun süre tutulması, kriyocerrahi, dijital travma, yabancı cisim), enfeksiyonlar (tüberküloz, sifiliz, difteri, aspergillöz, mukormikoz), intranazal uyuşturucu madde veya kimyasal temas öyküsü (kokain, sülfirik asit, arsenik, sodyum karbonat, kurşun), nazal dekonjestan veya steroidlerin uygunsuz kullanımı, sarkoidoz, wegner granülomatozu, sistemik lupus eritematozus gibi granülamatöz hastalıklar ve maligniteler (skuamöz hücreli karsinom, T hücreli lenfomalar ,adenoid kistik karsinom) septum perforasyon etyolojisinde rol alabilmektedir (26) (Tablo 1).

Tablo 1: Nazal Septum Perforasyonu Etiyolojisi

Travmatik/ İyatojenik	Septoplasti Kimyasal Koterizasyon Nazal Tampon Nazal Entübasyon Nasogastrik tüpün uzun süre tutulması Nazal fraktür Yabancı cisim Self / Dijital Travma
İntranazal İlaç Kullanımı	Vazokonstriktif ilaçlar İntranazal steroidler Kokain
Sistemik İlaçlar	Bevacizumab
Mesleki Maruziyet	Kimyasal iritanlar Fiziksel İrritanlar Ağır Metaller
İnflamatuar	Wegener's Granülamatozu Churg-Strauss Sendromu Sistemik Lupus Eritematozus Crohn's Hastalığı Dermatomyozit Sarkoidoz
Enfeksiyöz	Sifiliz HIV İnvaziv Fungal Sinüzit Septal Abse Lepra Tüberküloz
Maliginiteler	Non Hodgkin Lenfoma Skuamöz Hücreli Karsinom Adenokistik Karsinom Bazal Hücreli Karsinom Rabdomyosarkom Esteziyonöroblastom

Nazal septum perforasyonuna yönelik tedavi opsiyonlarına karar vermeden önce altta yatan etyolojiyi belirlemek gerekmektedir. Hastalardan öncelikle dikkatli bir anamnez alınarak etyoloji araştırmasına başlanır.

2.6.1 Anamnez ve Fizik Muayene

Hastalar genellikle burun tıkanıklığı, burun solunumu sırasında ısıklık sesi duyulması, burun içinde kabuklanma, fasyal ağrı, epistaksis veya kötü kokulu burun akıntısı ile başvururlar. Geniş ve superior yerleşimli nazal septum perforasyonu bulunan hastalar, semer burun deformitesi ile başvurabilirler.

Geçirilmiş cerrahiye yönelik detaylar, epistaksis nedeniyle burun içi koter kullanımı, septoplasti veya rinoplasti öyküsü sorgulanmalıdır. Geçirilmiş burun travması, kokain kullanımı, intranazal vazokonstriktörlerin uygunsuz kullanımı veya rinolit varlığının sorgulanması gerekir. Enfeksiyöz etyolojiler açısından tüberküloz ve sifiliz risk faktörleri, ek olarak kimyasal iritan maddelerin neden olduğu mesleki maruziyet öyküsü araştırılmalıdır.

Tam bir baş ve boyun muayenesi yapıldıktan sonra, nazal septum perforasyonun boyutu, yerleşimi ve planlanacak tedavi metodunu öngörmek adına nazal endoskopi her hastaya yapılmalıdır. Perforasyonun boyutları çeşitli şekillerde ölçülebilir. Perforasyon bölgesine ilerletilen bir cottle elevatörün çapı veya kağıt cetveller kullanılabilir. Perforasyonun şekli eliptik veya dairesel değilse, ön-arka ölçümün yanı sıra perforasyonun dikey yüksekliğini ölçmek de elzemdir. Son olarak perforasyonun yeri de cerrahi kararı açısından önemlidir (27).

2.6.2 Laboratuvar İncelemeleri

Laboratuvar incelemeleri, anamnez ve fizik muayeneden sonra ayırıcı tanıya giderken hekime yardımcı olur. Özellikle granülamatöz hastalıklar zemininde gelişen nazal septum perforasyonlarında laboratuvar tetkikleri yardımcı olabilmektedir. Churg-Strauss sendromu, artmış perinükleer boyanan antinötrofilik sitoplazmik antikorlar (p-ANCA), periferik kanda eozinofili ve hava yolu hipersensitivitesi ile giden otoimmün bir hastalıktır.

Wegener granülomatozisi olan hastaların labortuvar bulgularında ise artmış antinötrofil sitoplazmik otoantikor (c- ANCA) seviyesi, yüksek eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve yüksek romatoid faktör (RF) gözlenir.

Serum anjiyotensin-dönüştürücü enzim (ACE) seviyesi, sarkoidoz hastalarında serum kalsiyum seviyeleri ile birlikte yüksektir. Sarkoidozlu hastalarda nazal septum perforasyonu ile beraber mediastinal adenopati de görülebilir.

2.6.3 Septumdan Biyopsi Alınması

Ayırıcı tanıda geçirilmiş nazal cerrahi öyküsü bulunmayan hastalarda, özellikle maligniteleri dışlamak adına perforasyonun posterior kenarından biyopsi alınmalıdır. Alınan biyopsi materyali doku tanısı için patolojiye, enfeksiyöz patolojiler için ise aside dirençli basil ve mantar kültürleri ile mikrobiyolojiye gönderilebilir.

Septumdan biyopsi alınırken dikkat edilmesi gereken bir diğer önemli husus, perforasyonun superior kenarından biyopsi almamaktır. Çünkü perforasyonun kenarlarını büyüten bu işlem tamiri zorlaştırıp, semer burun deformitesine yol açabilir.

2.6.4 Radyoloji

Paranasal sinüs tomografisi her hastada gerek olmamakla beraber, granülamatöz hastalık şüphesi durumunda eşlik eden sinüs hastalıklarını değerlendirmek için istenebilir (27).

2.6.5 Tedavi

Nazal septum perforasyonun kapatılmasına karar verirken en başta hastanın semptom varlığı sorgulanmalıdır. Asemptomatik hastalarda, hastanın hayat konforu ile ilgili şikayeti bulunmuyorsa konservatif önerilerde bulunmak yeterlidir.

Nazal septum perforasyonu semptomatik ve hastanın yaşam kalitesini etkiliyorsa tedavi etmek gerekir.

a) Medikal Tedavi: Burun tıkanıklığı dışındaki hafif semptomlar medikal tedaviye iyi yanıt vermektedir. Bu hasta grubunda nazal hijyenin sağlanması ve burun mukozasının nemlendirilmesi gerekmektedir. Hastalar, self dijital travma konusunda uyarılmalı ve nazal hijyen açısından eğitilmelidirler. Burun mukozasını nemlendirmek adına izotonik salin solüsyonları, gliserin ya da vazelinli pomadlar, petrol bazlı merhemler ve lokal enfeksiyon mevcudiyeti durumunda, antibiyotikli merhemler önerilir.

Bu tedavi metodlarının kullanılmasındaki tek amaç inflamasyonu ve kabuklanmayı engellemektir (28). Ancak mevcut perforasyon nedeniyle, kabuklanmanın önüne geçmek adına konservatif önlemlere hayat boyu devam etme zorunluluğu bulunmaktadır. Ayrıca tüm bu önlemlere rağmen, hastanın semptomatik şikayetleri çözülmeyip, perforasyonun kademeli olarak genişleme riski de mevcuttur.

b) Septal Buton Uygulaması: Konservatif tedavilere cevap vermeyen, burun tıkanıklığı, kabuklanma, epistaksis ve burundan hava kaçağı devam eden hastalarda protez veya cerrahi onarım gerekebilmektedir. Perforasyonun büyüklüğü veya lokasyonu nedeniyle cerrahi kapamaya uygun olmayan ya da cerrahi kapamanın başarısız olduğu hastalarda protez uygulanabilmektedir. Buton, perforasyonun her iki yüzeyini kapatacak şekilde tasarlanan bir protezdir. Protez olarak genellikle silastatik materyal kullanılır. İşlem lokal anestezi altında ve ofis koşullarında uygulanabilmektedir. Septal buton yöntemi ile beraber kabuklanma önlenabilir ve perforasyonun boyutunun artması engellenebilir.

Epistaksis, kabuklanma ve ses sorunlarında, buton tedavisinin başarısı kanıtlanmış olsa da hastalar çoğu zaman buton kenarlarına kabuklanma olmasından şikayetçidirler. Septal buton çoğu zaman 3-5 yıl boyunca değiştirilmeden yerinde kalabilir ancak bu süre içerisinde nazal hijyene ve nemlendirmeye devam etmek gerekmektedir (29).

c) Cerrahi

Medikal tedavi ile takip sürecini kabul etmeyen veya medikal tedaviye yanıt vermeyen hastalarda cerrahi yöntem tercih edilebilir. Nazal septum cerrahisi elektif bir cerrahidir ve cerrahi kararı mutlaka hasta ile konuşularak verilmelidir.

Cerrahi müdahale sonucu, mümkün olduğunca gerilimsiz bir kapatma sağlayarak, nazal türbülans hava akımının önlenmesi ve burnun normal fizyolojisine kavuşması amaçlanır (27).

Cerrahi tedavinin başarısında birçok faktör rol oynamaktadır bunlar; perforasyonun boyutu ve yeri, uygulanan cerrahi teknik ve postoperatif dönemdeki bakım sürecidir. Bu faktörler arasında en önemlisi ise perforasyonun boyutudur. Perforasyonun yerine ve boyutuna göre cerrahi tekniğe karar verilmektedir. Kaudal septuma daha yakın olan perforasyonların, posterior yerleşimli perforasyonlara göre kapatılması daha kolaydır (9). Dört cm ve üzeri perforasyonlarda cerrahi teknikten

bağımsız olarak tekrar perforasyon gelişme ihtimali % 70'lere ulaşabilmektedir. Nazal septum perforasyonu boyutuna göre küçük (0.5 cm den küçük), orta (0.5 cm ile 2 cm arasında) ve büyük (2 cm'den büyük) olarak sınıflandırılabilir (30).

Küçük ve orta büyüklükteki perforasyonlarda kapalı teknikle gergin olmayan bir kapama sağlanabilir. Ancak geniş görüş avantajı nedeniyle cerrahi başarı şansı daha yüksek olan açık teknikler de sıklıkla kullanılmaktadır (27). Septal perforasyon onarımında flepler yada kombine yaklaşımlar kullanılabilir.

1-Flepler: Sadece flep yöntemlerinin kullanıldığı cerrahi tekniklerde postoperatif başarı şansı flep ve perforasyon özelliklerine bağlıdır. Perforasyonun yeri, boyutu, flep olarak kullanılacak sağlıklı intranasal mukoza varlığı, flebin vasküler desteği gibi değişkenler postoperatif başarı şansını belirler. Cerrahinin başarı şansını artıran diğer faktörler ise karşılıklı getiren fleplerde sütürlerin karşılıklı gelmemesi, perforasyon kenarlarının dirençsiz getirilmesi ve flep kenarlarının vasküler desteğini bozmamak adına vertikal matres sütürlerin kullanımıdır (31). Perforasyonu kapatmak adına çevrilecek olan flepler burnun anatomik yapısı içerisinde birçok bölgeden çevrilebilir. Lateral nazal duvar, nazal septum, alt konka, nazal taban, labial mukoza ve nazolabial alanlardan getirilen, vaskülarizasyonu yeterli, lokal advasman veya rotasyon flepleri sıklıkla kullanılmaktadır. Literatür verileri incelendiğinde başarı şansı yüksek ve en çok kullanılan iki flep; alt konkadan elde edilen rotasyon flebi ile nazal taban veya septum mukoperiostiumu ve mukoperikondriumundan elde edilen ilerletme flepleridir (32).

Alt konka flebi, küçük ve orta boyutlu perforasyonların tamirinde faydalıdır ve kapalı yaklaşımla çevrilebilir (33). Bu flebin bir diğer avantajı membranöz septumdaki defekte de ulaşabilmesidir.

Daha önce geçirilmiş konka cerrahisi veya atrofik rinit varlığında alt konka rotasyon flebi tercih edilmemelidir. Postoperatif dönemde burun tıkanıklığı, nazal sineşiler ve flep nekrozu alt konka rotasyon flebinin en sık görülen komplikasyonlarıdır (34).

2- Kombine Teknikler: Fleplerin, greftler ile kombinasyonları cerrahi başarı şansını artırabilmektedir (35). Fleplerin, greft kombinasyonu sonrası başarı şansının artmasının temel nedeni; kullanılan greftin, mukozal ilerleme için vektörel kuvvet oluşturmasıdır (27).

Septal perforasyon tamirinde kullanılan greftler; temporal fasya, mastoid kemiğin periostu, septal kartilaj, kostal kartilaj, aürikuler konkal kartilaj, radyal ön kol serbest flebi, aselüler insan dermal allogrefti, sığır perikondriyumu, titanyum membran ve domuz ince bağırsak mukozasıdır (36).

Literatür verileri incelendiğinde temporal fasya greftinin başarı oranının yüksek olduğunu belirten yayınlar mevcuttur (37). Temporal fasya greftinin beslenmesi için gerekli olan metabolik ihtiyaç düşüktür. Perforasyon tamirinde kullanılan temporal fasyal greft, fibroblastların büyümesi için vektörel bir kuvvet oluşturarak, mukozal iyileşme için gerekli olan güçlü iskelete destek sağlar (37).

Temporal fasya greftinin dezavantajları da mevcuttur. En önemli dezavantajı temporal bölgede yapılacak insizyon ve bu cerrahi alana ait ikincil komplikasyonların gelişebilmesidir. Temporal fasya grefti sağlam bir şekilde alınsa bile perforasyon bölgesine stabilizasyonu ve sutureasyonu zordur (38).

Bir diğer greft materyali olan mastoid periosteumunun, temporal fasya greftinden en önemli farkı perforasyon bölgesine stabilizasyonun ve sutureasyonun daha kolay olmasıdır (39).

Nazal septum perforasyonu ile ilgili literatürde birçok flep, greft veya kombine teknikleri içeren cerrahi teknik tanımlanmıştır. Ancak perforasyonu yüksek başarı yüzdesi ile kapatacak, donör sahada morbidite yaratmayacak altın standart bir cerrahi teknik tanımlanamamıştır.

2.7 YARA İYİLEŞMESİ

Yara, bir anatomik yapının ve fonksiyonun hasar görmesi veya bozulması olarak tanımlanır (40). Doku hasarıyla tetiklenen, akut doku onarımı süreçleri, yaralanmanın zamanına bağlı dört aşamada incelenebilir. Bu aşamalar; koagülasyon ve hemostaz, inflamasyon, proliferasyon ve yeniden şekillenmedir.

2.7.1 Koagülasyon ve Hemostaz Fazı

Yaralanmanın hemen ardından yarada koagülasyon ve hemostaz meydana gelir. Bu mekanizmaların temel amacı kan kaybının önlenmesidir. İkinci amaç ise yara iyileşmesinin diğer fazlarında yara yerinde bulunması gereken inflamatuvar hücrelerin transportu için gerekli kan akışını devam ettirmektir. Nöronal refleks mekanizması sayesinde sirküler kas tabakasındaki damar düz kas hücrelerinin kasılması sonucu

yaralanan damarlar hızla konstrikte olur. Kasılma, arteriyolden kanamayı önleyecek kadar güçlüdür. Hemostatik olaylarla birlikte pıhtılaşma kaskadı, kan kaybını sınırlandırmak adına ekstrensek ve intrinsek yollardan aktiflenir (41). Kanamayı durdurmak adına yara yerinde oluşan koagülüm ve trombositler sadece hemostaz için önemli değildir, çünkü koagülüm aynı zamanda hemostatik ve inflamatuvar fazların sonraki aşamaları ve hücre göçü için geçici bir matris sağlar. Trombositlerin sitoplazması ise trombosit türevli büyüme faktörü (PDGF), transforming büyüme faktörü- β (TGF- β), epidermal büyüme faktörü (EGF) ve insülin benzeri büyüme faktörleri gibi büyüme faktörlerini içerir (42). Bu moleküller, nötrofilleri, makrofajları, endotel hücrelerini ve fibroblastları aktive edip yara yerine doğru göç etmelerini sağlarlar.

2.7.2 İnflamasyon Fazı

Mevcut yara yerinde bulunan mikroorganizmalara karşı immün bariyer oluşumu inflamasyon fazı ile sağlanır. Erken ve geç olmak üzere iki faza ayrılır.

a) Erken faz: Kompleman kaskadı aktive olur. Asıl işlevi enfeksiyonu önlemek olan nötrofiller yara bölgesine gelir. Nötrofiller, bakterileri, yabancı partikülleri ve hasar görmüş maddeleri yok etmek ve uzaklaştırmak için fagositoz gibi kritik bir göreve başlarlar. Fagositoz sonraki süreçler için çok önemlidir, çünkü enfeksiyon mevcudiyeti yara iyileşme kaskadını durdurmaktadır. Nötrofiller, TGF- β gibi büyüme faktörleri ve C3, C5a kompleman ürünlerinin kemotaktif etkisi ile yaralanmadan 24-36 saat sonra yara yerine gelirler. Nötrofiller yara ortamına girdikten sonra yabancı madde ve bakterileri fagosit eder. Proteolitik enzimler ve reaktif oksijen moleküllerini ortama salarak, mikroorganizmaları yara bölgesinden uzaklaştırmaya çalışırlar.

b) Geç faz: Yaralanmadan 48-72 saat sonra yarada makrofajlar belirir ve fagositoz sürecine devam ederler. Pıhtılaşma faktörleri, kompleman bileşenleri, PDGF, TGF- β , lökotrien B4 ve trombosit faktör IV gibi sitokinlerin yanı sıra elastin ve kollajen parçalanma ürünleri de dahil olmak üzere sayısız ajan tarafından yara bölgesine çekilen makrofajlar, nötrofillere göre daha düşük pH'da çalışabilir ve daha uzun ömre sahiptirler. Bu hücreler, inflamatuvar yanıtın geç aşamaları için çok önemlidirler. TGF- β , TGF- α , EGF, fibroblast büyüme faktörü (FGF) gibi hücre proliferasyonunda önemli rol oynayan mediyatörleri yara ortamına salarlar. Bu sayede

yara iyileşmesinde kritik rolü olan keratinositlerin ve fibroblastların proliferasyonunu indüklerler. Monositlerin ve makrofajların yara yerine gelememesi veya sayıca az gelmeleri; zayıf yara debridmanı, gecikmiş fibroblast çoğalması ve olgunlaşması, gecikmiş anjiyogeneze nedeniyle ciddi iyileşme bozukluklarına neden olur. Tüm bunların sonucu olarak yetersiz fibrozis ve daha zayıf onarılmış bir yara yeri ortaya çıkar. Geç inflammatuar fazda yara bölgesine gelen son hücreler lenfositlerdir. Yaralanmadan 72 saat sonra interlökin-1 (IL-1), kompleman bileşenleri ve immünoglobulin G (IgG) etkisiyle yara yerine göç ederler. IL-1 ise kollajenin yeniden şekillenmesi, hücre dışı matriks bileşenlerinin üretimi ve bunların parçalanması için gerekli olan kollajenaz regülasyonunda önemli bir rol oynar (43).

2.7.3 Proliferasyon Fazı

Hemostaz tamamlanıp inflammatuar faz bittiğinde proliferatif faz başlar. Akut yara artık kapanma evresine geçmiştir. Proliferatif faz, yaralanmadan sonraki üçüncü gün başlar ve yaklaşık 15 gün sürer. Bu faz, fibroblastların göçü ve yeni ekstraselüler matriks üretimi ile karakterizedir. Makroskopik olarak granülasyon dokusu bu evrede oluşur (44).

a)Fibroblast Göçü: Yaralanmayı takiben, çevre dokulardaki fibroblastlar ve miyofibroblastlar ilk 3 gün boyunca çoğalmaları için uyarılırlar. İnflammatuar hücreler ve trombositler tarafından salınan TGF- β , PDGF ve EGF gibi faktörlerin ortama salınması ile yara yerine göç ederler. Fibroblastlar yarada üçüncü gün ortaya çıkarlar ve birikimleri fenotipik modülasyon gerektirir. Yaraya ulaştıklarında hızla çoğalırlar ve matriks proteinleri olan hyalüronan, fibronektin, proteoglikanlar ile tip 1 ve tip 3 prokollajeni üretirler. Bu ürünlerin tümü yara yerinde depolanmaya başlanır. Yedinci günün sonunda, bol miktarda ekstrasellüler matriks birikir. Bu noktada, fibroblastlar miyofibroblast fenotipine dönüşür. Miyofibroblastlar plazma membranlarının altında kalın aktin demetleri içerirler. Aktin demetlerini içeren psödopodlarını aktif bir şekilde uzatarak ekstrasellüler matriksteki fibronektin ve kollajene tutunurlar. Yara kenarlarını yaklaştırmaya yardımcı olan onarım sürecinin önemli segmenti olan yara kontraksiyonu, bu hücre uzantılarının geri çekilmesiyle gerçekleşir. Bu görevi tamamladıktan sonra, fazla fibroblastlar apoptoz ile ortadan kaldırılır (45).

b)Kollajen Sentezi: Kollajen, yara iyileşmesinin tüm aşamalarında kritik bir bileşendir. Kollajen; hemostaz, inflamasyon, proliferasyon ve yeniden şekillenme

aşamalarında rol oynar. Kollajen, fibroblastlar tarafından sentezlenir ve dokulara yapısal destek sağlar. Proliferasyon aşamasında fibroblastlar, granülasyon dokusu oluşturmak için esas olarak tip III kollajen üretir. Bu geçici matris, hücre göçü ve yeni doku oluşumu için gerekli iskeleti sağlar. Yeniden şekillenme aşamasında ise zamanla tip III kollajen, daha güçlü ve orjinal, doku yapısına daha uygun olan tip I kollajenle yer değiştirir. Bu aşamada, kollajen ağı daha düzenli hale geldikçe yaranın gerilme direnci geri kazanılır. Normal, yaralanmamış dermiste yaklaşık %80 tip I kollajen ve %20 ila %25 arası tip III kollajen bulunur.

Ancak granülasyon dokusunda (erken yara iyileşmesi), %40 oranında tip III kollajen üretilir ve bu oran iyileşme ilerledikçe azalır. Bu kollajen tiplerinin dengesi, doğru yara kapanması ve doku yenilenmesi için gereklidir. Kollajenin hücre dışı matris (ECM) içindeki rolü ve doku yapısını organize etme yeteneği, yara onarımı ve iyileşme sonrası doku gücü için vazgeçilmezdir (40).

c)Anjiyogenez: Yeni kan damarlarının şekillenmesi ve kurulması, yara iyileşmesinde kritik bir öneme sahiptir. Hemostatik faz sırasında salgılanan birçok anjiyogenik faktör anjiyogenezi teşvik eder.

Yerleşik endotelyal hücreler FGF, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), EGF, PDGF, anjiogenin, TGF- α ve TGF- β gibi birçok anjiyogenik faktöre duyarlıdır. Bu süreçte, angiostatin ve steroidler gibi inhibitör faktörler tarafından dengelenen hassas bir denge sayesinde anjiyogenez organize edilir. İnhibitör ve uyarıcı ajanlar, çoğalan endotelyal hücreler üzerinde doğrudan ve dolaylı olarak, mitozu aktive ederler. Hipoksik koşullar altında, çevredeki dokulardan salgılanan bu moleküller, endotelyal hücrelerin çoğalmasını ve büyümesini desteklerler. Bu yanıt karşılık olarak dört aşamalı bir süreç gerçekleşir; endotelyal hücreler tarafından bazal laminayı bozmak ve hücre dışı matrise girmek için proteaz üretimi, kemotaksis, proliferasyon ve yeniden şekillenmedir. FGF ve VEGF, tüm bu süreçlerin merkezi düzenleyici rollerini üstlenir.

2.7.4 Yeniden Şekillenme Fazı

Yara iyileşmesinin en son aşaması olan yeniden şekillenme (remodelling) fazı, yeni epitelin gelişimi ve son yara dokusunun oluşumundan sorumludur. Bu faz 1 veya 2 yıl, bazen de daha uzun bir süre devam edebilir. Akut bir yaranın yeniden yapılanması, normal iyileşmeyi sağlamak amacıyla yıkım ve sentez arasında hassas

bir dengeyi koruyan modölatör mekanizmalar tarafından sıkı bir şekilde kontrol edilir. Hücre içi matriks olgunlaşmasının yanı sıra, kollajen demetleri çap olarak büyür ve hyaluronik asit ile fibronektin parçalanır. Kollajen birikimiyle birlikte yaranın gerilim mukavemeti kademeli olarak artar. Kollajen lifleri, yaralanmamış dokuya kıyasla orijinal gücünün yaklaşık %80'ini yeniden kazanabilir. Elde edilen nihai güç, onarımın lokalizasyonuna ve süresine bağlıdır, ancak dokunun orijinal gücü asla tamamen geri kazanılamaz.

Kollajen üretimi ve yıkımı ile hücre dışı matriksin yeniden yapılanması sürekli olarak gerçekleşir ve her iki süreç de yaralanmadan yaklaşık 3 hafta sonra dengelenme eğilimindedir. Yarada nötrofiller, makrofajlar ve fibroblastlar tarafından üretilen matriks metalloproteinaz enzimleri, kollajenin yıkımından sorumludur. Bu enzimlerin aktivitesi, inhibitör faktörler tarafından sıkı bir şekilde düzenlenir ve senkronize edilir. Zamanla, doku metalloproteinaz inhibitörlerinin aktivitesi artar ve bu durum metalloproteinaz enzimlerinin aktivitesinde bir düşüşe neden olarak yeni matriks birikimini teşvik eder. Başlangıçta kollajen demetlerinin yerleşimi oldukça düzensiz olsa da, zamanla yeni kollajen matriksi daha düzenli hale gelir ve çapraz olarak bağlanır. Bağ dokusu boyut olarak küçülür ve fibroblastların hücre dışı matriks ile etkileşimi sayesinde yara kenarları bir araya gelir. Bu süreç, PDGF, EGF, TGF- β ve FGF gibi birçok faktör tarafından düzenlenir (46). Yara iyileştikçe fibroblast ve makrofaj yoğunluğu apoptoz yoluyla daha da azalır. Zamanla anjiyogenez durur, bölgedeki kan akışı azalır ve yara yerindeki metabolik aktivite düşer. Sonuç olarak, daha az hücre ve kan damarı içeren ve yüksek gerginliğe sahip tam olgunlaşmış bir yara izi oluşur (47).

2.8 EPİDERMAL BÜYÜME FAKTÖRÜ

Epidermal büyüme faktörü, hücre proliferasyonunun düzenlenmesinde yer alan ve tersiyer yapısı için gerekli, üç molekül içi disülfid bağı içeren 53 amino asitten oluşan tek zincirli asidik bir polipeptiddir. Yapısında bulunan 3 adet disülfid bağı, moleküler etkisinin ortaya çıkmasında kritiktir. Moleküler ağırlığı 6,045 daltondur ve izoelektrik noktası 4,6'dır. Dönüştürücü büyüme faktörü- α (TGF- α), heparin bağlayıcı epidermal büyüme faktörü (HB-EGF), betaselülin, amfiregulin, epiregulin ve epigeni de ihtiva eden EGF 1 ailesinin subunitidir (48).

Dr. Stanley Cohen 1962 yılında yaptığı bir çalışmada, literatürde ilk kez epidermal büyüme faktörünü erkek fare submandibuler bezinden izole etmiştir (49). Stanley Cohen, erkek farelerin submandibular tükürük bezindeki sinir büyüme faktörünü izole etmeye çalışırken elde edilen serumu, yeni doğan farelere tekrar enjekte ettiğinde farelerin göz kapaklarının erken açıldığını ve incisiv dişlerin gelişiminin sağlandığı görmüştür.

Dr. Stanley Cohen bu maddeyi, epidermisin gelişimini provake edici bir etkiye sahip olması nedeniyle epidermal büyüme faktörü olarak isimlendirmiştir (49). Stanley Cohen bu keşfi ile 1986 yılında nobel tıp ödülünü kazanmıştır.

EGF, doku veya yara üzerindeki etkilerini bir transmembran proteini olan EGF reseptörü (EGFR) ile göstermektedir. EGFR (ErbB1), tirozin kinaz reseptör ailesinin bir üyesidir. Bu aile, ErbB2/neu, ErbB3 ve ErbB4 olmak üzere 4 üyeden oluşmaktadır (50).

EGF'nin duodenum, akciğer, mide, pankreas, böbrek, hipofiz bezi, tiroid bezi, meme bezi, over, uterus ve plasenta epitel hücreleri ile endotel, mezoderm, fibroblast, düz kas hücreleri, kornea, lens, ince bağırsak epiteli, astrosit ve glia hücrelerinde reseptörleri bulunmaktadır (51–55).

EGFR, EGF bağlanmasıyla dimerleşir. Karboksil ucundaki tirozin üzerinden otofosforile olur (56). EGF-EGFR kompleksinin etkileşimi ile hücre içinde bulunan kinaz yolları aktive olur. Bunlar; mitojen-aktif protein kinaz (MAPK), hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz (ERK) 1/2, fosfolipid inozitol 3- kinaz (PI3K-Akt), fosfolipaz C gamma (PLC- γ), janus kinaz/sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü (JAK/STAT)'dür (57).

Ras/MAPK, PI3K-Akt ve JAK/STAT'ı içeren kinaz-aracılı sinyalizasyon kaskadlarının etkileşmesi ile hücre içi kalsiyum düzeyi artar. Hücre çekirdeğinde bulunan transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu sayesinde de hücrenin çoğalmasını sağlar, apoptozu önler ve sağkalım süresini artırır.

2.8.1 Epidermal Büyüme Faktörü ve Yara İyileşmesi

Yara iyileşmesi sürecinde; nötrofiller, makrofajlar, lenfositler, trombositler, fibroblastlar, keratinositler ve endotel hücreleri dahil olmak üzere çeşitli hücre türlerinin etkileşimine ek olarak büyüme faktörleri ve çeşitli enzimler rol oynar.

Bu iyileşme sürecinde birçok büyüme faktörü yer alır ve kemotaksisi, hücre çoğalmasını, ekstraselüler matriks oluşumunu ve anjiyogenez oluşumunu indüklerler (58). EGF'nin epitel hücrelerini uyarak, proliferasyonlarını indüklediklerine dair ilk kanıt, civciv embriyolarının organ kültürüne ekilen deri kalıntılarındaki gösterilmiştir (59). EGF'nin yara yerindeki ilk fonksiyonu epitel hücre büyümesini uyarmaktır. Ayrıca fibroblastlar ve düz kas hücre proliferasyonunu da indükler. EGF, miyofibroblastların çoğalmasını artırarak yara gerilim kuvvetini destekler, ekstraselüler matriks oluşumuna da katkıda bulunurlar. Myofibroblastlar, kollojen tip 1 ve tip 3 gibi hücre dışı matriks bileşenlerini sentezler ve normal yara iyileşmesi sırasında epitelizasyon meydana geldiğinde apoptoz ile kaybolurlar (60).

EGF'nin yara iyileşmesindeki bir diğer önemli rolü mikrovasküler endotel hücre proliferasyonunu artırarak anjiyogenezi indüklemesidir (61).

Fibroblast çoğalmasını uyaran, kollajen üretimini arttıran, granülasyon dokusu oluşumunu hızlandıran, epitelizasyonu provoke eden ve yeni damar oluşumunu uyarak yara iyileşme süresini kısaltan EGF'nin, yara tedavisinde kullanım alanları bulunmaktadır. Deri, kornea ve diyabetik ayak yaralarının tedavisinde topikal EGF uygulamalarına sıklıkla başvurulmaktadır (5). Antiinflamatuvar, antiapoptotik, mukoza koruyucu, anjiyogenez indükleyici EGF'nin güncel literatür incelendiğinde ise nazal epitel veya septum kondrositleri üzerine yapılmış bir çalışması ise bulunmamaktadır.

2.9 İNSAN REKOMBİNANT EPİDERMAL BÜYÜME FAKTÖRÜ (rhEGF)

EGF, daha önceleri ürogastron olarak bilinen ve EGF reseptörüne bağlanarak hücre proliferasyonunu ve farklılaşmasını uyaran bir polipeptittir. Bu işlevinden yararlanmak amacıyla çeşitli patolojik durumlarda kullanılmak adına rekombinant EGF'ler ticari olarak üretilmektedir (62). Rekombinant EGF formları;

1-Heberprot-P ®25/75 mcg (Heber Biotec, S.A. La Habana, Küba) - enjeksiyon formu,

2-Regen-DTM 150mcg/15 gr (Bharat Biotech, Haydarabad, Hindistan) -Jel formu (çalışmamızda kullanılan form)

3-Easyef %0.005 (Daewoong Pharmaceutical Co., Seul, Güney Kore) - sprey formu olarak pazarlanmaktadır.

EGF, hücre proliferasyonunu, hücre göçünü, anjiyogenezi, keratinositlerin yenilenmesini ve deri fibroblastları tarafından kolajen tip I liflerinin sentezini teşvik ederek cildin yenilenmesine ve yara iyileşmesine katkıda bulunur (63). İnsan EGF'si (hEGF); taze insan idrarı, kan, mide asidi ve anne sütünden izole edilebilir, ancak biyoyararlanımı son derece düşüktür. İnsan EGF'si; *E. coli*, *Bacillus brevis*, *Bacillus subtilis* gibi farklı prokaryotik hücrelerde de bulunmaktadır (64).

Rekombinant DNA teknolojisi, hEGF'yi sentezleyen genlerin bakteri ve mantar hücrelerinin DNA'sına yerleştirilmesi ve klonlanması yoluyla büyük miktarlarda hEGF'nin hücre dışı üretimini sağlar (65). *E. coli*'den rekombinant hEGF'nin (rhEGF) ticari üretimi ucuz, basit ve hızlıdır. Ayrıca, *E. coli*'nin genetiği iyi karakterize edilmiştir ve birçok mutant konak suşunun belirli avantajları vardır (66).

RhEGF'nin büyük ölçekli üretim yöntemi, 1993 yılında ampisiline dirençli *E. coli* JM101 suşu kullanılarak geliştirilmiştir ve bu suş rhEGF'nin plazmid kodunu taşımaktadır. Bu süreçte, olgun EGF'yi dış hücre zarına yönlendirmek için bir sinyal dizisi olarak OmpA kullanılmıştır. EGF daha sonra hücreden, büyüme ortamına salınmıştır. Sonuç olarak, EGF üretimi önemli ölçüde artırılmıştır. Ancak onaylanmış bir N-terminus eksikliği nedeniyle çözünürlüğü hala daha istenilen seviyede olmayan rhEGF'nin C-terminusuna, dört ilgisiz amino asit dizisi eklenmesiyle, rhEGF'nin çözünürlüğü ve ekspresyonu artırılmıştır (67). Sonuç olarak; ilgili sentetik genin, bir vektör aracılığı ile bakteriye aktarılmasıyla, mühendislik ürünü bir rhEGF elde edilmiştir.

RhEGF, keratinositlerin farklılaşmasını ve göçünü, fibroblastların proliferasyonunu ve dermal matriks oluşumunu teşvik eder. Cildin incelmelerini önler ve yaşlanmayı yavaşlatır. Ayrıca, uzun süreli kullanımda mükemmel tolere edilir ve yan etkisi yoktur. RhEGF cilt ülserleri, yaralanmalar, cilt yenilenmesi, yanıklar ve diyabetik ayak ülseri gibi kronik yaralar gibi çeşitli terapötik durumlarda kullanılmakta olup, kozmetik açıdan da anti-aging kremlere eklenmiştir (68).

Topikal uygulanan rhEGF'nin potansiyel yara iyileştirici etkileri uzun süredir araştırılmaktadır (69). Diyabetik ayak ülserinde, rhEGF'nin standart tedavilerle birlikte uygulanması hem kısmi hem de tam iyileşme sağlamış ve ayak amputasyonlarının birçoğunu önleyebileceği ön görülmüştür. Diyabetik ayak ülserlerinde, rhEGF'nin birçok uygulama formülü denenmiş ancak, topikal uygulama en etkili terapötik

yöntem olmuştur (70). Ayrıca rhEGF, ince bağırsağın radyasyon kaynaklı mukozal hasarının onarımında, baş boyun kanseri nedeniyle radyoterapi alan hastaların oral mukozit tedavisinde ve kornea epitel hücre hasarında da kullanılabilmektedir (71–73).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız randomize kontrollü bir hayvan deneyi çalışmasıdır. Bu çalışma, Bezm-i Alem Vakıf Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu’ndan 18/03/2024 tarihli ve 2024-9 sayılı kararı ile etik onay alınarak gerçekleştirildi. Bu projede gerçekleştirilen hayvan deneyleri, Eylül 2024 tarihinde Bezm-i Alem Vakıf Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi’nde yapıldı.

Bu deneysel çalışmada, tavşanlarda tam kat kıkırdağı ve mukozayı içeren septal perforasyon modelinde, topikal rekombinant insan epidermal büyüme faktörünün intranazal uygulanması ile nazal septum perforasyonunda, kapanma durumunun makroskopik olarak ve rekombinant insan epidermal büyüme faktörünün nazal mukoza üzerisindeki etkisinin histopatolojik olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

3.1. DENEY HAYVANLARININ HAZIRLANMASI

Çalışmamızda yaşları 6-10 aylık, ağırlığı 2000-3000 gram arasında 16 adet, Yeni Zellanda suşu tavşan kullanıldı. Hayvanlar çalışma süresince ortalama 22 ± 2 C sıcaklıkta, 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık ortamda deney kafeslerinde tutuldular. Kafeslerine standart besinleri ve su konularak ad-libitum beslenmeleri sağlandı. Çalışmamızda örneklem sayısını belirlemek amacıyla G*Power (v3.1.7) programı kullanılarak güç analizi yapılmıştır. Güç analizinde, daha önceki çalışmalar referans alınarak ortalamalar sırasıyla 3 ve 1 standart sapmalar sırası ile 1,2 ve 1 olarak alındığında %95 güven düzeyinde ve 0.05 anlamlılık seviyesinde %95 güç elde etmek için örneklem büyüklüğü en az $n_1=n_2=8$ $n=16$ tavşan olarak alınmıştır. Tavşanların 8 tanesi kontrol grubu (A), 8 tanesi rekombinant insan epidermal büyüme faktörü uygulanan deney grubu (B) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır.



Resim 1 Çalışmamızda kullanılan hayvanların laboratuvar yaşam alanı

3.2 CERRAHİ İŞLEMLER VE ÇALIŞMA GRUPLARI

3.2.1 Anestezi Uygulanması

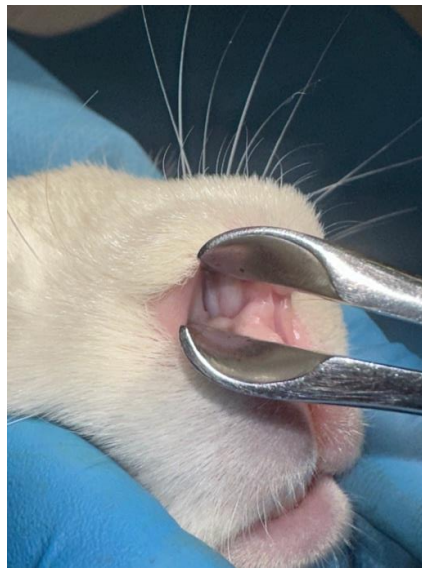
Kontrol ve çalışma gruplarındaki tavşanların hepsine aynı prosedür uygulandı. Pre- anestezi ajan olan ketamin tavşanlara intramuskuler (i.m.) 50 mg/kg (Ketalar® 10 ml flakon, Pfizer) ve anestezi ajan olarak Xylazin hydroclorid intramuskuler 5 mg/kg (Basilazin 25 ml %2 flakon, Bavet) uygulandı. İşlem esnasında tavşanlar spontan solunuma bırakıldı. Anestezi derinliği, ekstremiteler çekme refleksi ve kornea refleksi ile değerlendirildi. Tavşanlara işlem sırasında ve sonrasındaki analjezi için i. m. metamizol (Novalgine® 2ml, Sanofi) 30 mg/kg enjekte edildi. Septum perforasyon modeli oluşturulması sonrası respiratuar eforları gözlemlendi. Anestezi madde enjeksiyonu sonrası spontan solunumlarının geldiğinden emin olunduktan sonra hayvanlar kafeslerine götürüldü.



Resim 2 Anestezi enjeksiyonu sonrası sedatize olmuş deney tavşanı

3.2.2 Perforasyon Modelinin Oluşturulması

Anestezi sonrası yaklaşık 10 dakika daha beklendi. Anestezi derinliği değerlendirildi, ardından tüm tavşanların nazal septumları olası enfeksiyon, kitle ve perforasyon açısından muayene edildi. Tüm tavşanların septumlarının doğal konumunda ve patolojik olmadığı görüldükten sonra cerrahiye geçildi.



Resim 3 Nazal Septum Muayenesi

Çalışmaya dahil edilen tavşanların, hepsinde aynı cerrahi işlem uygulandı. Her 2 grupta tavşanların sol nazal kavitesinden girilerek 5 mm dairesel çapa sahip punch biyopsi aleti (Plasti-med Turkey, biopsy punch no: 5) ile septumda, kolumellanın 0.5 cm posteriorundan, 0.5 cm çapında dairesel perforasyon oluşturuldu.



Resim 4 Perforasyon modelinde kullanılacak olan Plasti-med Turkey, biopsy punch no: 5, resimde yeşil şaft ve sirküler perforatör ucu ile görülmekte

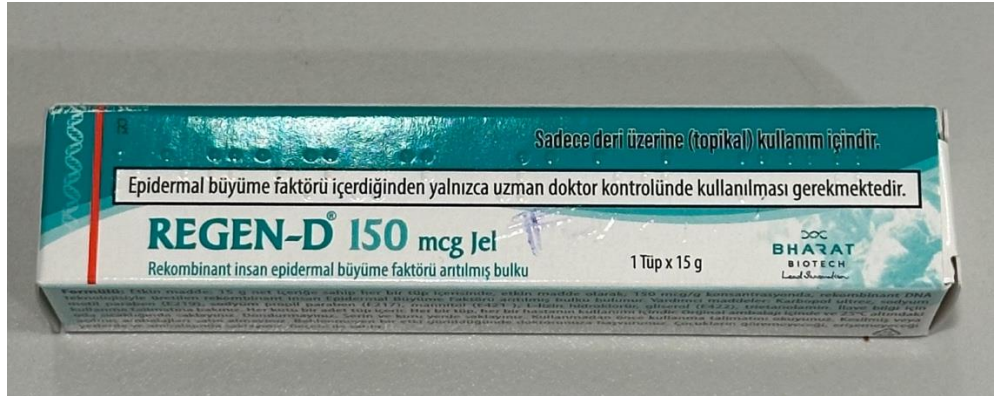


Resim 5 Oluşturulmuş nazal septum perforasyonu



Resim 6 Oluşturulan nasal septum perforasyonun kontrolü

Önceden hazırlanmış olan jelatin süngerler (clenisponge®) 5 mm boyutunda kesildi. Kontrol grubunda, 1 cc serum fizyolojik emdirilen jelatin süngerler sol nazal kaviteden perforasyon bölgesine ilerletildi. Deney grubunda ise 5 mm jelatin süngere emdirilen REGEN-D 150 mcg/15 gr jel, yine sol nazal kaviteden perforasyon bölgesine ilerletildi.



Resim 7 Çalışmamızda kullanılan rhEGF'nin jel formu REGEN-D 150 mcg jel



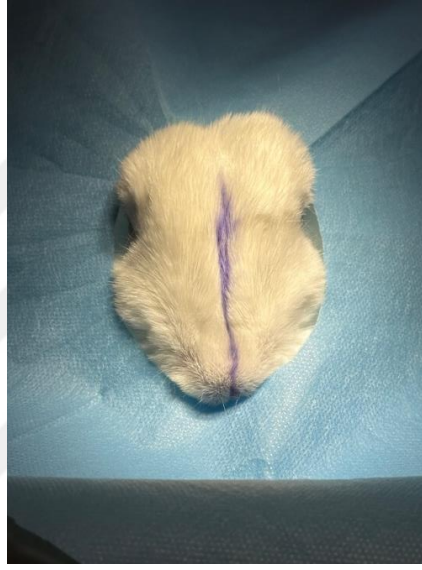
Resim 8 Nazal septum perforasyon bölgesine Regen-D 150 mcg/15 gr jel emdirilmiş spongostan uygulanması

Cerrahiden 1 gün sonra tüm hayvanların nazal kavitesinden spongostanlar çıkartıldı. Takiben kontrol grubunda, 1cc serum fizyolojik emdirilmiş spongostan perforasyon alanına tekrardan ilerletildi. Deney grubuna ise REGEN-D 150 mcg/15 gr jel spongostana emdirilerek, perforasyon alanına tekrardan ilerletildi. Bu işlem her iki gruba da 28 gün boyunca günde 1 kez olacak şekilde tekrarlandı. Yirmi sekizinci günün sonunda yüksek doz anestezi ile tavşanlar sakrifiye edildi.

3.2.3 Tavşanların Nazal Septumlarının Cerrahi Olarak Çıkarılması

Sakrifikasyon sonrası tavşanların kolumella cildinin en tepe noktasından başlayıp, nazal dorsuma uzanan yaklaşık 5 cm'lik orta hat insizyonu yapıldı. İnsizyon sonrası cilt ve cilt altı geçildi. Tabanda periost kalacak şekilde cilt flebi tüm dorsuma hakim olacak şekilde laterale ve superiora doğru eleve edildi ve dorsuma ulaşıldı. Nazal kemikler, üst lateral kartilajlar ve nazal septumu içeren segment, tabanda sert damaktan, posteriorda lamina perpendikularis ve vomerden ayrılarak dışarıya alındı. Takiben nazal kemik median ostetomi ile nazal septumdan disseke edildi. Tüm bağlantı noktalarından ayrılan nazal septum kıkırdağı en blok olarak tanımlanarak alındı. Nazal septumdan eski perforasyon sınırlarını içine alacak ve en az 10x10 mm

boyutunda olacak şekilde eksizyonel biyopsi materyali alındı. Alınan spesmenler kontrol ve deney grubundaki tavşanların harfleriyle isimlendirilmiş kaplara koyuldu. %10'luk formaldehit solüsyonu ile fikse edilerek histopatolojik incelemeye gönderildi. Tavşanlardan alınan doku örneklerinin histopatolojik incelemesi İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı laboratuvarında aynı patolog tarafından gerçekleştirildi.



Resim 9 Cilt insizyonu



Resim 10 Cilt flebinin elevasyonu sonrası nazal dorsumun görünümü



Resim 11 Nazal kemik, nazal septum ve konkaların diseke edilmeden posteriordan en blok görüntüsü



Resim 12 Nazal kemik osteotomileri tamamlanmış, nazal kemik septum kırıkdağından diseke edilmiştir



Resim 13 İzole edilen nazal septal kartilaj

3.3 HİSTOPATOLOJİK İNCELEME

Septum perforasyonu devam eden örneklerde perforasyon boyutları İmage J bilgisayar programı ile ölçüldü. Alınan doku örnekleri histopatolojik inceleme için formaldehid solüsyonu (%10) içerisinde saklandı. Patoloji laboratuvarında parafin blok yöntemi ile doku takip işlemine alındı. Elde edilen parafin bloklardan mikrotom ile 4 µm kalınlığında kesitler alındıktan sonra Hemotoksilen-Eozin ve Masson Trikrom boyama yapıldı ve tek bir patolog tarafından kör bir şekilde ışık mikroskopunda incelendi. Makroskobik olarak perforasyonun kapanma durumu, histolojik değerlendirmede ise inflammatuar hücre yoğunluğu, anjiyogenez, granülasyon dokusu miktarı, fibroblast varlığı, epitel rejenerasyonu ve dejenerasyonu, kartilaj rejenerasyonu ve dejenerasyonu ve kollajen varlığına bakıldı. Bu değerlendirme subjektif olarak yapıldı ve 1, 2, 3 olarak skorlandı (1: Az miktarda var, 2: Orta miktarda var, 3: Yoğun miktarda var).

3.4 İSTATİKSEL İNCELEMELER

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan, en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov, shapiro-wilk test ile ölçüldü. Dağılımı normal olmayan nicel bağımsız verilerin analizinde mann-whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında fischer test kullanıldı. Analizlerde SPSS 27.0 programı kullanılmıştır.

4.BULGULAR

Çalışmaya 16 hayvan dahil edilmiştir. Bu hayvanların 8 (%50)'i kontrol grubunda, 8 (%50)'i ise deney grubunda bulunmaktadır. Patolojik ve makroskopik bulguların tüm hayvanlardaki dağılımına ilişkin bulgular Tablo 2’de özetlenmiştir.

Tablo 2: Patolojik Verilerin Dağılımı

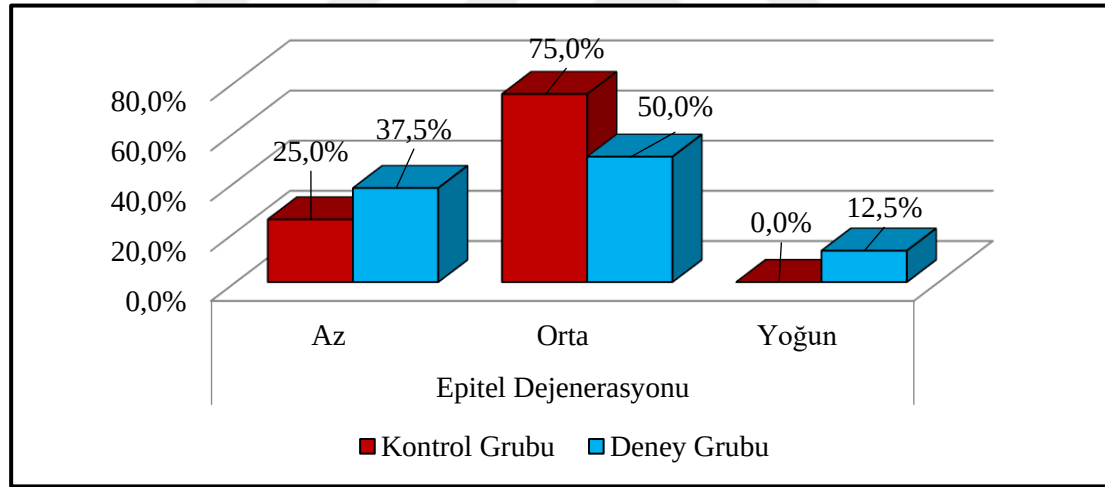
		Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%
Epitel Dejenerasyonu	Az			5 31.3%
	Orta			10 62.5%
	Yoğun			1 6.3%
Epitel Rejenerasyonu	Az			6 37.5%
	Orta			7 43.8%
	Yoğun			3 18.8%
İnflamatuvar Hücre	Az			10 62.5%
	Orta			5 31.3%
	Yoğun			1 6.3%
Fibroblast Aktivitesi	Az			3 18.8%
	Orta			8 50.0%
	Yoğun			5 31.3%
Granülasyon	Az			1 6.3%
	Orta			9 56.3%
	Yoğun			6 37.5%
Anjiyogenez	Az			4 25.0%
	Orta			8 50.0%
	Yoğun			4 25.0%
Kollajen Miktarı	Az			1 6.3%
	Orta			8 50.0%
	Yoğun			7 43.8%
Kartilaj Rejenerasyonu	Az			6 37.5%
	Orta			4 25.0%
	Yoğun			6 37.5%
Kartilaj Dejenerasyonu	Az			4 25.0%
	Orta			8 50.0%
	Yoğun			4 25.0%
Defekt Çapı (mm)		2.0 - 12.0	5.0	5.7 ± 2.8
Grup	Kontrol			8 50.0%
	Vaka			8 50.0%

Gruplar arasında epitel dejenerasyonu açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p:0.590$; $p>0.05$). Gruplar incelendiğinde kontrol grubunda, %75 oranında orta yoğunlukta epitel dejenerasyon görülürken, deney grubunda ise %50 oranında orta yoğunlukta epitel dejenerasyon izlenmiştir. Yine epitel dejenerasyon yoğun miktarda kontrol grubunda hiç gözlenmez iken deney grubunda %12.5 oranında gözlemlenmiştir (Tablo 3).

Tablo 3: Epitel Dejenerasyonun Gruplar Arasındaki Dağılımı

		Kontrol Grubu (n=8)		Deney Grubu (n=8)		p
		n	%	n	%	
Epitel Dejenerasyonu	Az	2	25.0%	3	37.5%	0.590 χ^2
	Orta	6	75.0%	4	50.0%	
	Yoğun	0	0.0%	1	12.5%	

χ^2 Ki-kare test



Şekil 6: Epitel dejenerasyonun kontrol ve deney grupları arasındaki dağılımı

Bir başka patolojik parametre olan epitel rejenerasyon deney grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p:0.002$; $p<0.05$).

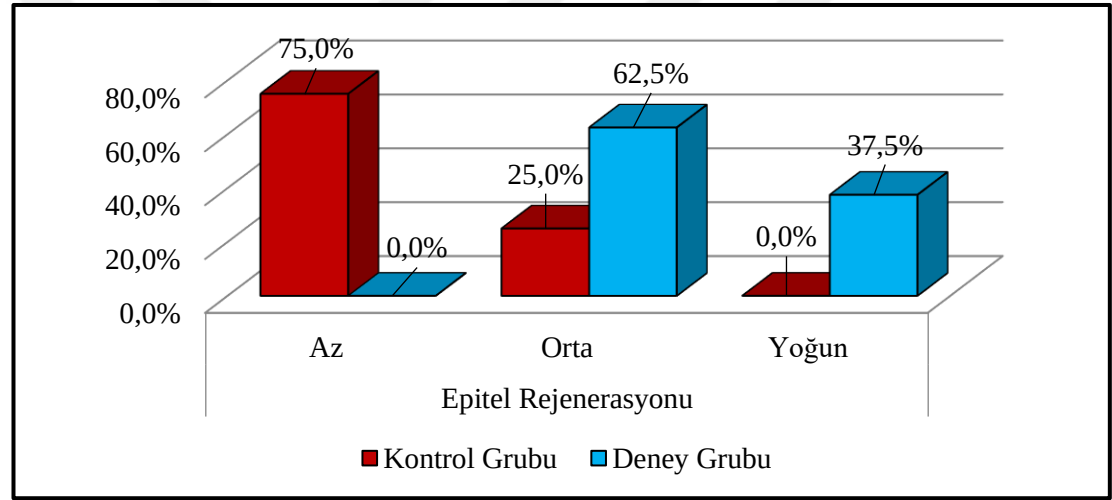
Gruplar ayrı ayrı incelendiğinde kontrol grubunda yoğun miktarda epitel rejenerasyon hiçbir tavşanda izlenmez iken, deney grubunda ise orta miktarda epitel rejenerasyonu %62,5; yoğun miktarda epitel rejenerasyon ise %37,5 oranında

gözlemlenmiştir. Deney grubunun hepsinde epitelyal rejenerasyon miktarının, orta veya yoğun seviyede olacak şekilde artmış olduğu izlenmiştir.

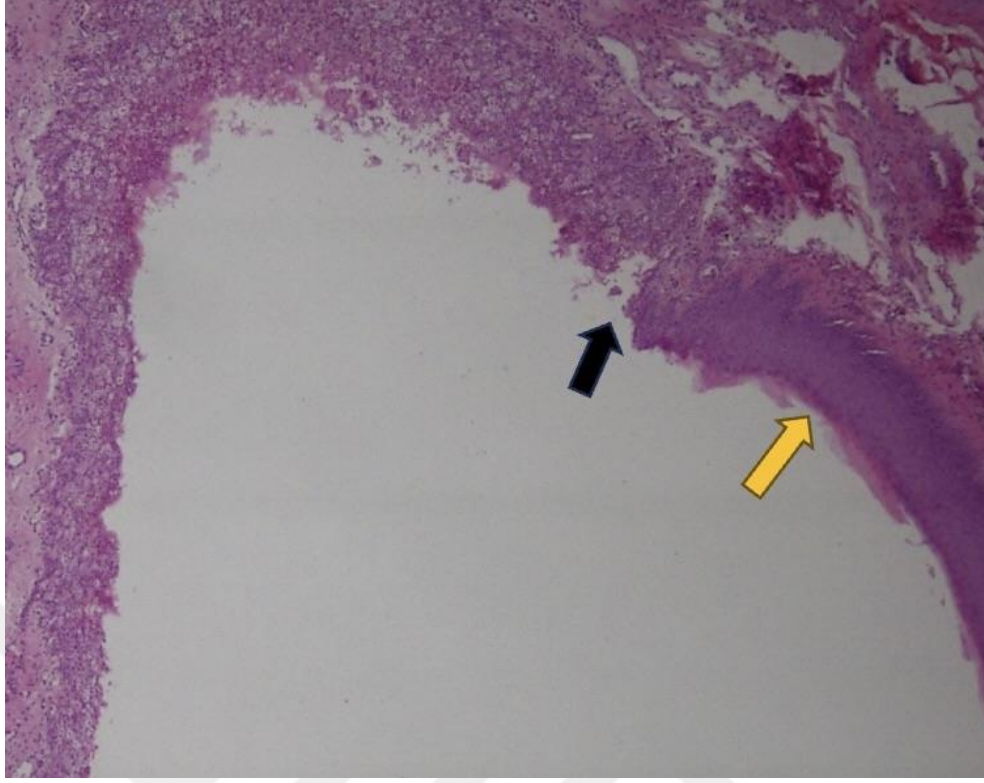
Tablo 4: Epitelyal Rejenerasyonun Gruplar Arasındaki Dağılımı

		Kontrol Grubu (n=8)		Deney Grubu (n=8)		p
		n	%	n	%	
Epitel Rejenerasyonu	Az	6	75.0%	0	0.0%	0.002 ^{X²}
	Orta	2	25.0%	5	62.5%	
	Yoğun	0	0.0%	3	37.5%	

^{X²} Ki-kare test



Şekil 7: Epitelyal rejenerasyonun kontrol ve deney grupları arasındaki dağılımı



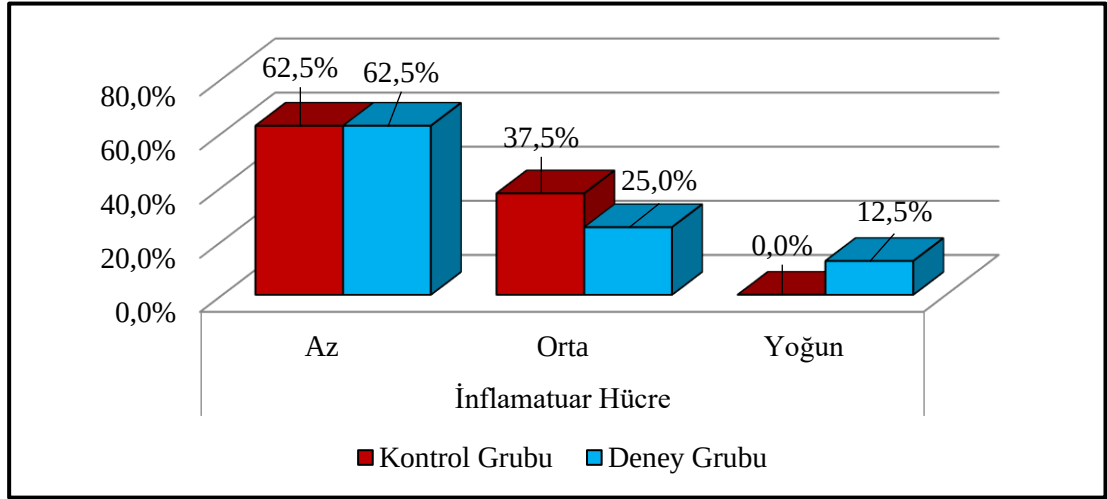
Resim 14 Perforasyon alanını içeren kesit, nazal mukoza epitelindeki rejenerasyon alanı (Siyah ok:Rejenere olan epitelin, dejenere olan epitel ile kesişim zone, Sarı ok:rejenere epitel alanı)

İnflamatuvar hücre yoğunluğu açısından gruplar incelendiğinde; her iki grupta da 5 tavşanda az miktarda inflamatuvar hücre yoğunluğu izlenmiştir. Kontrol grubunda 3 tavşanda orta miktarda inflamatuvar hücre yoğunluğu izlenirken, yoğun miktarda inflamatuvar hücre yoğunluğu gözlemlenmemiştir. Deney grubunda ise 2 tavşanda orta miktarda, 1 tavşanda ise yoğun miktarda inflamatuvar hücre yoğunluğu izlenmiştir. İnflamatuvar hücre yoğunluğu açısından ise her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p:1000$; $p>0.05$) (Tablo 5).

Tablo 5: İnflamatuvar Hücre Yoğunluğunun Gruplar Arasındaki Dağılımı

		Kontrol Grubu (n=8)		Deney Grubu (n=8)		p
		n	%	n	%	
İnflamatuvar Hücre	Az	5	62.5%	5	62.5%	1.000 ^{X²}
	Orta	3	37.5%	2	25.0%	
	Yoğun	0	0.0%	1	12.5%	

^{X²} Ki-kare test



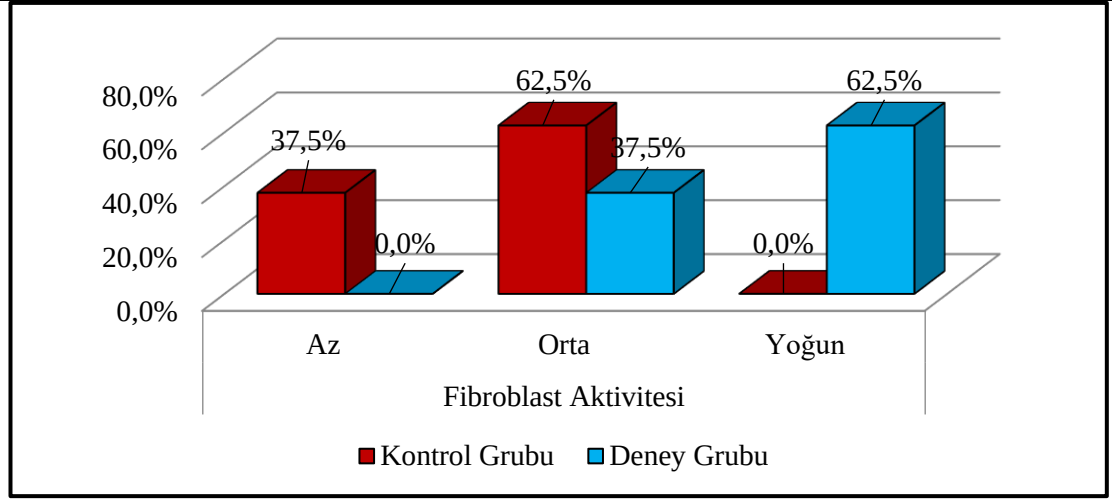
Şekil 8 İnflamatuvar hücre yoğunluğunun gruplar arasındaki dağılımı

Kontrol grubunda yoğun miktarda fibroblast aktivite hiçbir tavşanda görülmezken, deney grubunda 3 tavşanda orta miktarda (%37,5), 5 tavşanda ise (%67,5) yoğun miktarda fibroblast aktivitesinde artış izlenmiştir. Gruplar arasında ise istatistiksel olarak fibroblast aktivitesinde anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p:0.200$; $p>0.05$) (Tablo 6).

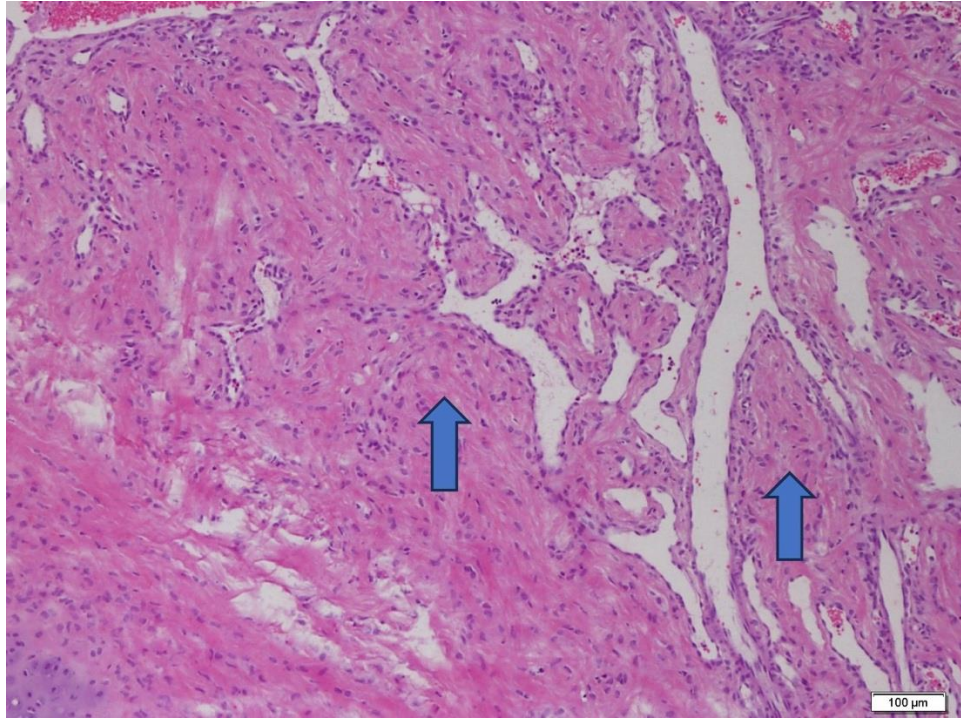
Tablo 6: Fibroblast Aktivitesinin Gruplar Arasındaki Dağılımı

		Kontrol Grubu (n=8)		Deney Grubu (n=8)		p
		n	%	n	%	
Fibroblast Aktivitesi	Az	3	37.5%	0	0.0%	0.200 ^{X²}
	Orta	5	62.5%	3	37.5%	
	Yoğun	0	0.0%	5	62.5%	

^{X²} Ki-kare test (Fischer test)



Şekil 9 Fibroblast aktivitesinin gruplar arasındaki dağılımı



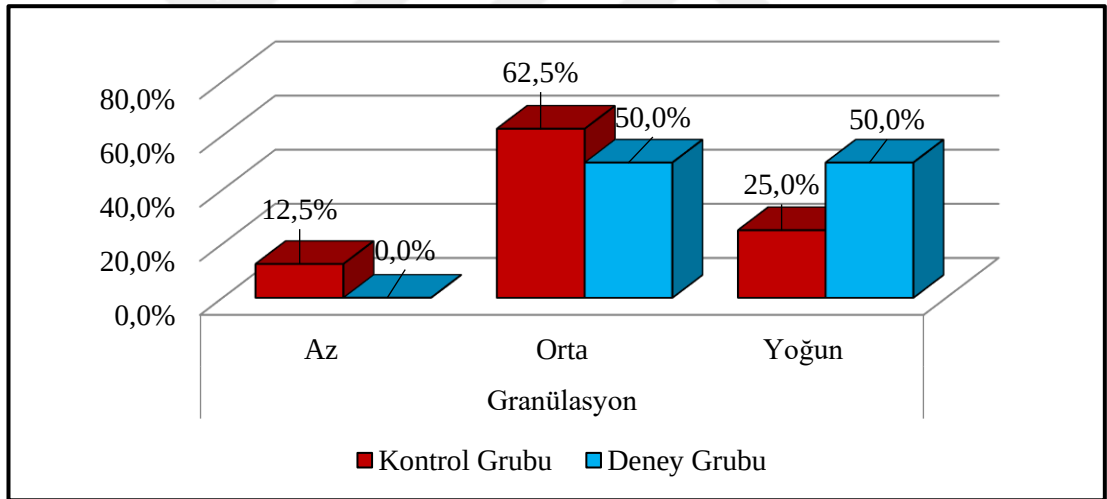
Resim 15 Deney grubunda izlenen, rezidü perforasyon alanının etrafındaki yoğun fibroblast infiltrasyonu

Granülasyon dokusu kontrol grubunda 1 tavşanda az miktarda (%12.5), 5 tavşanda orta miktarda (%62.5), 2 tavşanda (%25) ise yoğun miktarda izlendi. Deney grubuna bakıldığında ise 4 tavşanda orta miktarda (%50), 4 tavşanda ise yoğun miktarda (%50) granülasyon dokusu oluşumu izlenmiştir. Gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında granülasyon dokusu açısından anlamlı fark bulunamamıştır (p:1000; p>0.05) (Tablo 7).

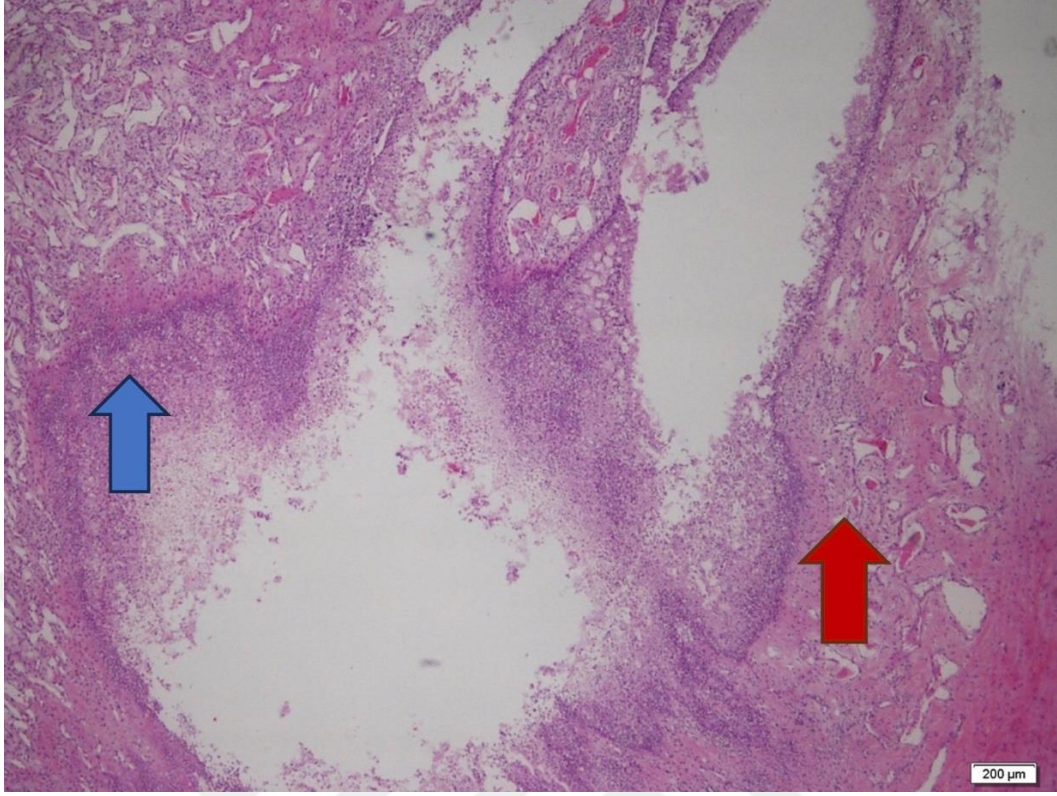
Tablo 7: Granülasyon Dokusunun Gruplar Arasındaki Dağılımı

		Kontrol Grubu (n=8)		Deney Grubu (n=8)		p
		n	%	n	%	
Granülasyon	Az	1	12.5%	0	0.0%	1.000 ^{X²}
	Orta	5	62.5%	4	50.0%	
	Yoğun	2	25.0%	4	50.0%	

^{X²} Ki-kare test (Fischer test)



Şekil 10 Granülasyon dokusu miktarının gruplar arasındaki dağılımı



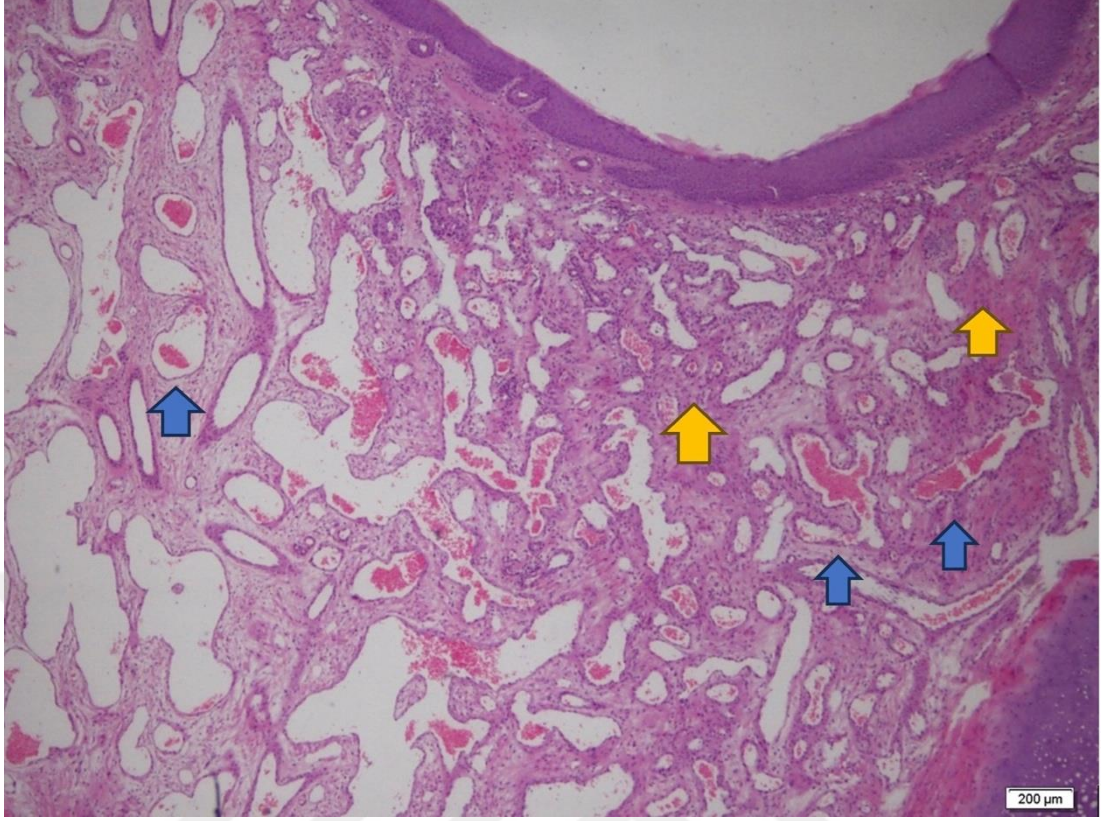
Resim 16 Deney grubunda perforasyon alanının tam kat görünümü, perforasyonu içeren epitelde rejenerasyon ve subepitelyal alanda yoğun granülasyon dokusu görülmekte (Mavi ok: Epitel rejenerasyonu, kırmızı ok: granülasyon dokusu)

Bir diğer parametre olan anjiyogenez açısından gruplar incelendiğinde, kontrol grubunda 4 tavşanda az (%50), 4 tavşanda (%50) orta miktarda anjiyogenez izlendi. Deney grubunda ise 4 tavşanda orta (%50), 4 tavşanda yoğun (%50) miktarda anjiyogenez izlenirken az miktarda anjiyogenez hiçbir deney grubunda izlenmedi. Gruplar anjiyogenez açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldığında deney grubunda anlamlı artış tespit edildi ($p:0.021$; $p<0.05$).

Tablo 8: Anjiyogenez Miktarının Gruplar Arasındaki Dağılımı

		Kontrol Grubu (n=8)		Deney Grubu (n=8)		p
		n	%	n	%	
Anjiyogenez	Az	4	50.0%	0	0.0%	0.021 ^{X²}
	Orta	4	50.0%	4	50.0%	
	Yoğun	0	0.0%	4	50.0%	

^{X²} Ki-kare test



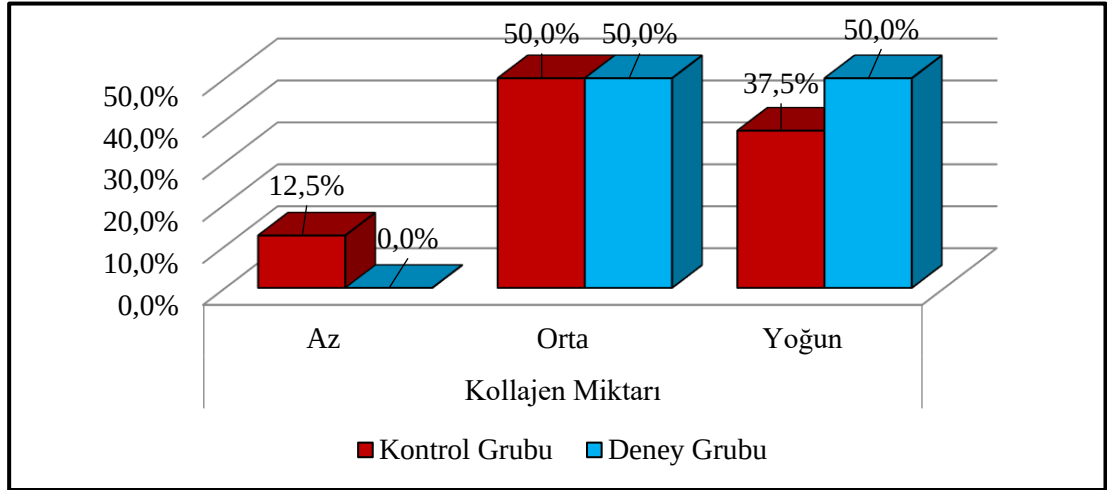
Resim 17 Deney grubunda yoğun subepitelyal granülasyon dokusu ve anjiyogenez görünümü(Mavi ok: yeni oluşan damarlar ve içindeki eritrositler, sarı ok:anjiyogenez ve mikst iltihabi hücre infiltrasyonunu içeren granülasyon alanı)

Kollajen miktarı açısından gruplar değerlendirildiğinde, kontrol grubunda 1 tavşanda az (%12,5), 4 tavşanda orta (%50), 3 tavşanda yoğun miktarda kollajen miktarında artış izlenmiştir. Deney grubunda ise 4 tavşanda orta (%50), 4 tavşanda yoğun (%50) miktarda kollajen miktarında artış görülmüştür. Gruplar arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=1000$; $p>0.05$) (Tablo 9).

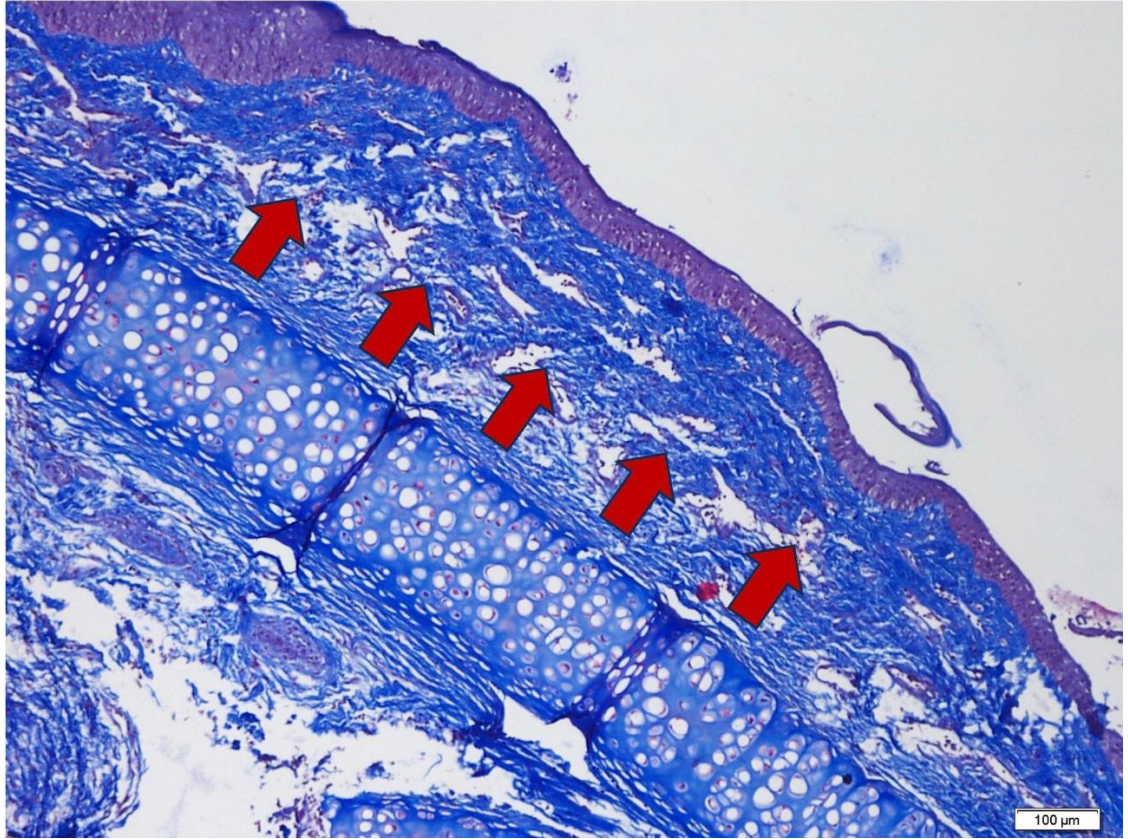
Tablo 9: Kollajen Miktarının Gruplar Arasında Dağılımı

		Kontrol Grubu (n=8)		Deney Grubu (n=8)		p
		n	%	n	%	
Kollajen Miktarı	Az	1	12.5%	0	0.0%	1.000 ^{X²}
	Orta	4	50.0%	4	50.0%	
	Yoğun	3	37.5%	4	50.0%	

^{X²} Ki-kare test (Fischer test)



Şekil 11 Kollajen miktarının gruplar arasındaki dağılımı



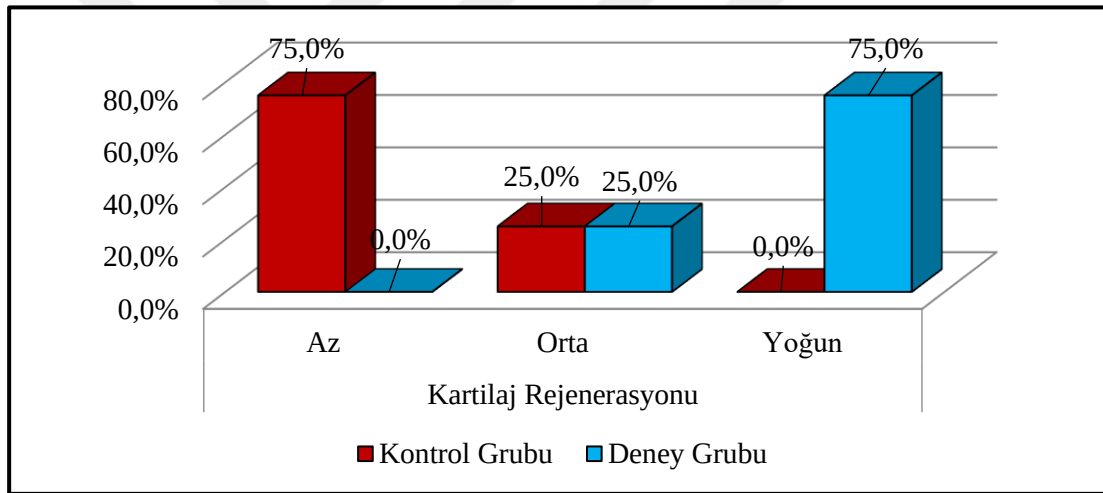
Resim 18 Masson Trichrom boyanan deney grubunda, subepitelyal alanda yoğun miktarda izlenen kollajen birikimi

Kıkırdak rejenerasyonu kontrol grubunda 6 tavşanda az (%75), 2 tavşanda orta miktarda (%25) izlenirken, deney grubunda 2 tavşanda orta (%25), 6 tavşanda ise (%75) yoğun miktarda izlenmiştir. Gruplar kendi arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldığında kondrosit rejenerasyonu açısından deney grubunda anlamlı olarak artış saptanmıştır ($p:0.002$; $p<0.05$) (Tablo 10).

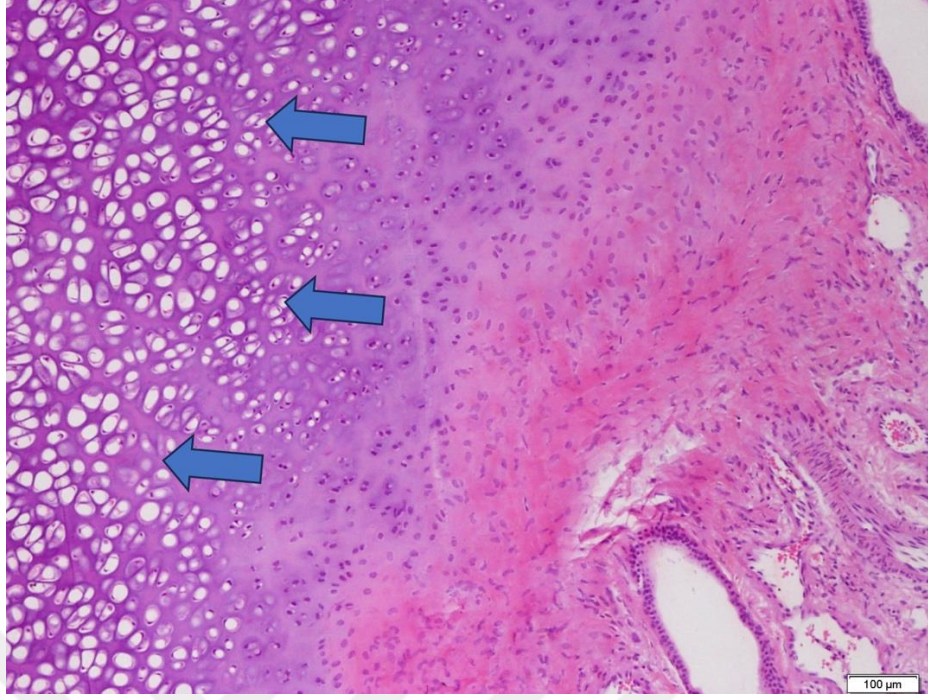
Tablo 10: Kartilaj Rejenerasyonun Gruplar Arasındaki Dağılımı

		Kontrol Grubu (n=8)		Deney Grubu (n=8)		p
		n	%	n	%	
Kartilaj Rejenerasyonu	Az	6	75.0%	0	0.0%	0.002 ^{X²}
	Orta	2	25.0%	2	25.0%	
	Yoğun	0	0.0%	6	75.0%	

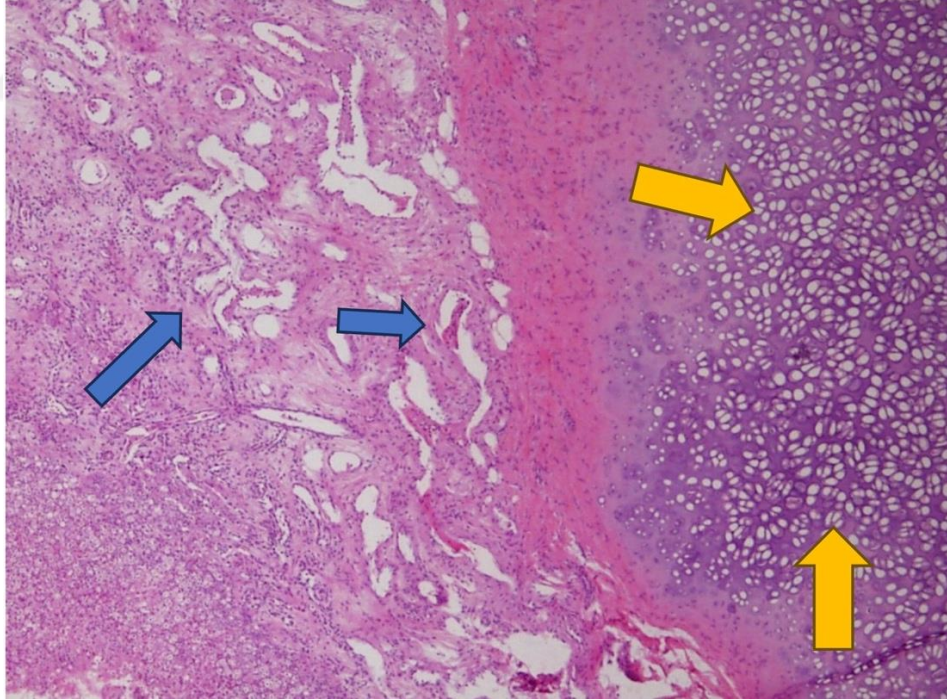
^{X²} Ki-kare test



Şekil 12 Kartilaj rejenerasyonun gruplar arasındaki dağılımı



Resim 19 Deney grubundaki kondrosit rejenerasyon alanı görülmekte



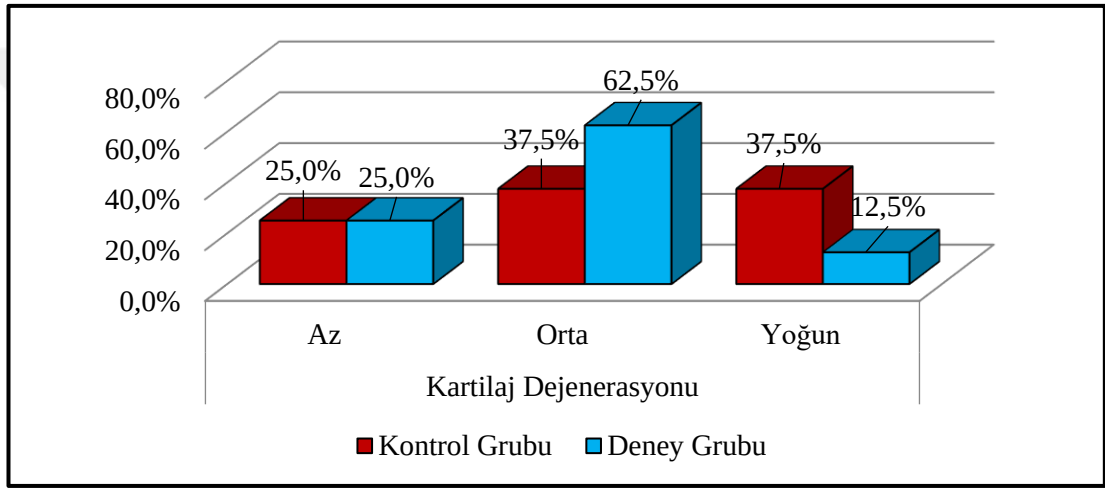
Resim 20 Deney grubunda yoğun olarak izlenmiş rejenere kondrosit alanları ve neovaskülarizasyon adacıkları (mavi ok: neovaskülarizasyon sarı ok: rejenere kondrositler)

Kartilaj dejenerasyonu açısından gruplar incelendiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p:0.472$; $p>0.05$) (Tablo 11).

Tablo 11: Kartilaj Dejenerasyonunun Gruplar Arasındaki Dağılımı

		Kontrol Grubu (n=8)		Deney Grubu (n=8)		p
		n	%	n	%	
Kartilaj Dejenerasyonu	Az	2	25.0%	2	25.0%	0.472 ^{X²}
	Orta	3	37.5%	5	62.5%	
	Yoğun	3	37.5%	1	12.5%	

^{X²} Ki-kare test



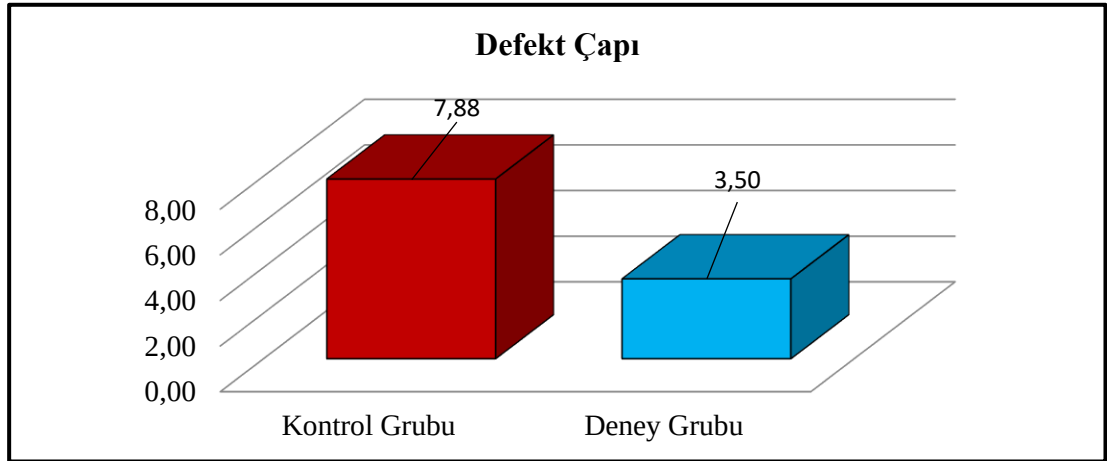
Şekil 13 Kartilaj dejenerasyonunun gruplar arasındaki dağılımı

Gruplar defekt çapları açısından incelendiğinde kontrol grubunda minimum defekt çapı 5 mm iken maksimum çap 12 mm olarak ölçüldü. Aynı zamanda kontrol grubunda ortalama defekt çapı 7.9 mm olarak saptandı. Deney grubunda ise minimum defekt çapı 2 mm iken maksimum çap 5 mm olarak ölçüldü. Deney grubunda ortalama defekt çapı ise 3.5 mm olarak ölçüldü. Gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, deney grubunda anlamlı olarak defekt çapının küçüldüğü izlendi ($p:0.001$; $p<0.05$) (Tablo 12).

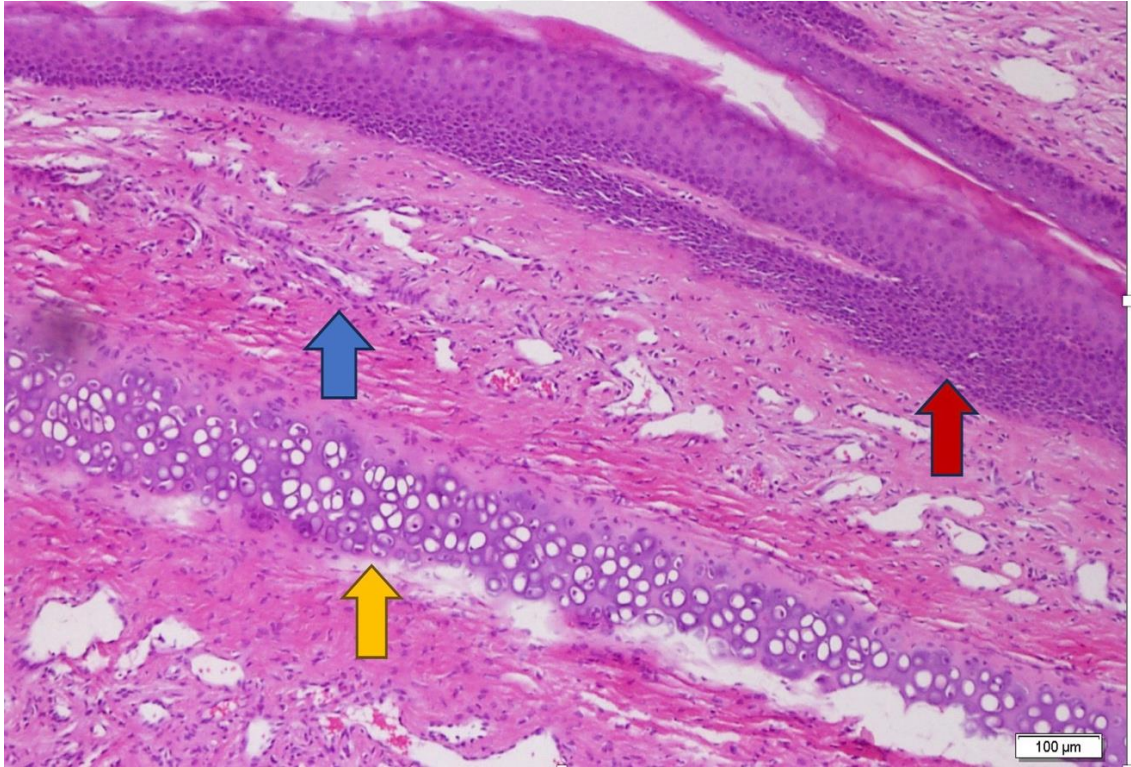
Tablo 12: Defekt Çapının Gruplar Arasında Karşılaştırılması

	Kontrol Grubu (n=8)		Deney Grubu (n=8)		p
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
Defekt Çapı (mm)	7.88 ± 2.17	7.50	3.50 ± 1.07	3.00	0.001 ^m

^m Mann-whitney u test



Şekil 14 Defekt çapının gruplar arasında karşılaştırılması



Resim 21 Deney grubunda rejenere olan epitelin altında yoğun fibroblastik ve kondrositik aktivite alanları (mavi ok: fibroblast sarı ok: kondrosit kırmızı ok: rejenere olan epitel)

Çalışmada değerlendirilen tüm parametreler göz önüne alındığında epitel rejenerasyonu, anjiyogenez, kartilaj rejenerasyonu ve defekt çapında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmıştır (Tablo 13).

Tablo 13: Kontrol ve Deney Gruplarının Histopatolojik Verilerinin Karşılaştırılması

		Kontrol Grubu (n=8)				Vaka Grubu (n=8)				p	
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Min-Mak	I.Q-3.Q	Ort.±ss/n-%	Medyan	Min-Mak	I.Q-3.Q		
Epitel Dejenerasyonu	Az	2	25,0%			3	37,5%			0,590	X ²
	Orta	6	75,0%			4	50,0%				
	Yoğun	0	0,0%			1	12,5%				
Epitel Rejenerasyonu	Az	6	75,0%			0	0,0%			0,002	X ²
	Orta	2	25,0%			5	62,5%				
	Yoğun	0	0,0%			3	37,5%				
İnflamatuvar Hc	Az	5	62,5%			5	62,5%			1,000	X ²
	Orta	3	37,5%			2	25,0%				
	Yoğun	0	0,0%			1	12,5%				
Fibroblast Aktivitesi	Az	3	37,5%			0	0,0%			0,200	X ²
	Orta	5	62,5%			3	37,5%				
	Yoğun	0	0,0%			5	62,5%				
Granülasyon	Az	1	12,5%			0	0,0%			1,000	X ²
	Orta	5	62,5%			4	50,0%				
	Yoğun	2	25,0%			4	50,0%				
Anjiyogenez	Az	4	50,0%			0	0,0%			0,021	X ²
	Orta	4	50,0%			4	50,0%				
	Yoğun	0	0,0%			4	50,0%				
Kollajen Miktarı	Az	1	12,5%			0	0,0%			1,000	X ²
	Orta	4	50,0%			4	50,0%				
	Yoğun	3	37,5%			4	50,0%				
Kartilaj Rejenerasyonu	Az	6	75,0%			0	0,0%			0,002	X ²
	Orta	2	25,0%			2	25,0%				
	Yoğun	0	0,0%			6	75,0%				
Kartilaj Dejenerasyonu	Az	2	25,0%			2	25,0%			0,472	X ²
	Orta	3	37,5%			5	62,5%				
	Yoğun	3	37,5%			1	12,5%				
Defekt Çapı (mm)		7,9 ± 2,2	7,5	5,0 - 12,0	6,3 - 9,0	3,5 ± 1,1	3,0	2,0 - 5,0	3,0 - 4,8	0,001	m

5.TARTIŞMA

Nazal septum, burun desteğinin en önemli yapı taşlarından biridir ve burun içi hava akışının düzenlenmesinde rol oynar. Nazal septumda bilateral mukoperikondriyum, mukoperiosteum ile beraber kıkırdak veya kemik kaybıyla karakterize duruma nazal septum perforasyonu denir.

Oluşan nazal septum perforasyonlarında tedavi opsiyonları konservatif metotlar, septal buton uygulanması ve cerrahidir. Cerrahi tedavinin başarısı etkileyen faktörler; perforasyonun yeri, büyüklüğü, yara iyileşme süreci, postoperatif bakım, kullanılan cerrahi teknik ve cerrahın tecrübesidir.

Nazal septum perforasyonunun kapatılmasına yönelik birçok cerrahi yöntem literatürde bildirilmiştir. Ancak altın standart, gerilimsiz kapamaya olanak veren ve burnu normal fizyolojisine geri döndüren bir cerrahi teknik tanımlanamamıştır. Onarım sonrası nüksler görülebilmektedir. Bu sebeple septal perforasyon cerrahisi hem hekim hem hasta açısından zorlu bir süreçtir. Zorlu tedavi süreci nedeniyle septal perforasyon gelişimi özellikle iyatrojenik travmalar sırasında önlenmelidir.

Nazal septum perforasyonunun tedavisindeki amaç, yara iyileşme mekanizmalarını kullanarak septumun hem mukozal hem de kartilaj bütünlüğünü sürdürmektir. Literatür verileri incelendiğinde NSP onarımında klinik çalışmalar ön planda olup deneysel çalışmalar azınlıktadır. Bu klinik çalışmalarda; mukoza bütünlüğü çoğunlukla flep ve greft ile sağlanırken, kıkırdak bütünlüğü için daha çok interpozisyonel greftler kullanılmaktadır. Ancak uygulanan cerrahi tekniklerin donör sahada morbitide yaratması, otojen greftlerin hızlı rezorpsiyonu, allojen materyallerin absorpsiyon ve repozisyonu, ek anestezi prosedürler, nüks perforasyonlar gibi dezavantajları bulunmaktadır.

Bu noktada nazal septum perforasyonunun spontan kapanmasını indükleyecek ve olağan yara iyileşme fazına etki edecek yeni ajanların çalışılması gündeme gelmiştir. Bu materyallerin ortak özellikleri kolay uygulanabilmeleri, ek cerrahi prosedürlere gereksinimi azaltmaları ve fizyolojik yara iyileşme sürecinde etkili olmalarıdır. Aynı zamanda bu materyaller, kullanılan greftlerin ve fleplerin vaskülarizasyonunu artırarak cerrahi kapanmaya da yardımcı olabilmektedirler.

Külekçi ve arkadaşları, 48 rat üzerinde uyguladıkları nazal septum perforasyon modelinde intranasal insülini denemişlerdir. Ratların sol burun deliğinden 1,9 mm'lik perforasyon oluşturmuşlardır. Ameliyat sonrasında, kontrol grubundaki hayvanlara günde 3 kez 1 mL serum fizyolojik nazal irrigasyon şeklinde verilmiştir. Deney grubundaki hayvanlara 5 ünite regüler insülini 1 cc'lik salin solüsyonu ile karıştırıp intranasal olarak vermişlerdir. Denekler 5, 10 ve 15 gün sonra sakrifiye edilmiş ve makroskopik ve histopatolojik değerlendirmeleri yapılmıştır. Makroskopik olarak mukozal sineşi ve septal perforasyon deney grubunda görülmemiştir. Histolojik incelemede, beşinci günde defekt boyutundaki küçülmenin, salin grubunda %21 iken insülin grubunda %56 olduğunu ortaya konulmuştur. Onuncu günde salin grubunda %62' lik defekt azalmasına karşılık insülin grubunda %79' luk defekt azalması görülmüştür. On beşinci günde, salin grubundaki hayvanların sadece %67' sinde tam defekt kapanması görülürken, insülinle tedavi edilen hayvanların %100' ünde tam defekt kapanması görülmüştür (74).

Çakan ve arkadaşları, yirmi iki sıçan üzerinde oluşturdukları 2mm' lik perforasyon alanına, 14 gün boyunca topikal melatonin ve salin uygulamışlardır. Araştırmacılar, melatonin grubunda; epitel rejenerasyonu, kıkırdak rejenerasyonu,

fibroblast sayısı, kollajen yoğunluğu, vaskülarite ve granülasyon oluşumunu anlamlı olarak daha yüksek, epitel dejenerasyonu ve akut enflamatuvar hücre yoğunluğu ise anlamlı olarak daha düşük bulmuşlardır. Ayrıca, melatonin grubunda makroskopik iyileşme anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (75).

Yılmaz ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada sıçanlarda oluşturulan deneysel nazal septum perforasyon modelinde östradiolün yara iyileşmesi üzerindeki etkisini araştırmayı amaçlamışlardır. Yirmi iki Sprague Dawley cinsi sağlıklı erkek sıçanı iki gruba ayırmışlardır. Her bir hayvanda yaklaşık 2 mm çapında nazal septum perforasyonu oluşturulmuştur. Çalışma grubuna 0,1 mL % 0,12 estradiol'ü (12 g/L) 14 gün boyunca günde bir kez topikal olarak uygulamışlardır. Bu çalışmada, epitel rejenerasyonu, fibroblast sayısı, granülasyon dokusu oluşumu ve kollajen miktarı çalışma grubunda, salin grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Akut enflamatuvar aktivite östradiol grubunda salin grubuna göre daha düşük gözlenmiştir. İki grup arasında perforasyonun kapanma oranında istatistiksel olarak anlamlı bir fark ise bulunamamıştır (76).

Kurnaz ve arkadaşları, nazal septum perforasyon modelinde topikal karvakrolün nazal septal mukoza üzerindeki iyileştirici etkisini 21 tavşan üzerinde araştırmışlardır. Çalışmaya katılan denekleri yedişerden 3 gruba bölmüşlerdir. Birinci gruba %12.5'lik karvakrol uygulanırken, ikinci gruba ise zeytinyağı uygulayıp, üçüncü grubu kontrol grubu olarak almışlardır. On dört gün boyunca topikal olarak karvakrol ve zeytinyağı emdirilmiş spongostanları, deneklerin nazal kavitesine uygulamış ve on dördüncü günün sonunda hayvanları kurban etmişlerdir. Deney sonunda hayvanların nazal septumunu en blok olarak çıkartmışlardır. Makroskopik olarak perforasyon boyutları ölçülmüş histopatolojik olarak perfore epitelin rejenerasyon ve dejenerasyon derecesi, akut ve kronik enflamatuvar hücre varlığı, kapiller damarların yoğunluğu, dev hücrelerin varlığı, granülasyon dokusu miktarı, fibroblast ve kollajen varlığı ile kıkırdak dejenerasyonu ve rejenerasyon parametrelerine bakmışlardır. İmmünohistokimyasal olarak da matriks metalloproteinaz 9 (MMP-9) aktivitesini ölçmüşlerdir. Çalışmanın sonuçlarına bakıldığında; ortalama septal perforasyon çapı karvakrol grubunda kontrol ve zeytinyağı gruplarına göre anlamlı derecede daha küçük bulunmuştur. Juvenil kondrosit yoğunluğu ve MMP-9 ekspresyonu karvakrol grubunda zeytinyağı ve kontrol gruplarına göre anlamlı oranda

yüksek bulunmuştur. Çalışmaları, karvokrolün yeni kondrosit oluşumunu arttırdığını ve MMP-9 aktivitesi sayesinde yaradaki kollajen organizasyonunu düzenlendiğini göstermiştir. Çalışmalarının sonucu olarak ta yaralanmadan hemen sonra nazal mukozaya topikal karvakrol uygulamasının, kalıcı perforasyonu engelleyebileceğini öne sürmüşlerdir (77).

Çakan ve arkadaşları, 14 tavşanı dahil ettikleri çalışmada kurkumini, kolumellanın 5 mm posteriorunda oluşturdukları 5 mm çaptaki perforasyona lokal olarak uygulamışlardır. Araştırmacılar tarafından kurkumin (çalışma grubu) ve salin (kontrol grubu) 10 gün boyunca günde bir kez intranasal olarak hayvanlara uygulanmıştır. Onuncu günün sonunda hayvanlar sakrifiye edilmiş ve nazal septum örnekleri histolojik inceleme için gönderilmiştir. Epitel rejenerasyonu ve dejenerasyonu, kıkırdak dejenerasyonu ve rejenerasyonu, fibroblast, eozinofil, akut/kronik enflamatuvar ve dev hücrelerin varlığı, kapiller yoğunluk, granülasyon dokusu ve kollajen miktarları ile perforasyonun makroskopik kapanma oranını her iki grupta karşılaştırmışlardır. Epitel ve kıkırdak rejenerasyonu ile kollajen ve granülasyon dokusu miktarlarını kurkumin grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır (78).

Uşaklıoğlu ve arkadaşları 22 sıçan üzerinde yaptıkları çalışmada sığır laktoferrinini nazal septum perforasyon modelinde çalışmışlardır. Salin ve laktoferrin grupları bulunan bu çalışmada 0.05 mg laktoferrin 14 gün boyunca topikal olarak uygulanmıştır. Epitel rejenerasyonu, fibroblast sayısı, granülasyon dokusu oluşumu, kolajen yoğunluğu ve makroskopik iyileşmeyi, laktoferrin grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca akut inflamatuvar hücre sayısı da laktoferrin grubunda daha düşük bulunmuştur (79).

Çelik ve arkadaşları, yaptıkları çalışmaya 36 adet beyaz Yeni Zelanda tavşanı dahil etmişler ve nazal septumlarında 0.7×0.7 cm ölçülerinde perforasyonlar oluşturmuşlardır. Birinci grup olan kontrol grubuna herhangi bir ek müdahale uygulamamışlardır. İkinci, üçüncü ve dördüncü gruplar için NSP bölgesinde sırasıyla hyalüronik asit (HA), platetten zengin fibrin (PRF) ve HA + PRF kullanmışlardır. Makroskopik ve histopatolojik değerlendirmeler 40 gün sonra yapılmıştır. Birinci grupta tavşanların hiçbirinin NSP'sinde kapanma gözlenmemiştir. İkinci grupta 6 tavşanın (%66,7) NSP'lerinde tam kapanma görülmüştür. Üçüncü grupta, 6 tavşanın

(%66,7) NSP'si tamamen kapanmıştır. Dördüncü grupta, 7 tavşanın (%77,8) NSP'sinde tam kapanma tespit etmişlerdir. Histopatolojik olarak HA içeren gruplar (grup 2 ve 4) değerlendirildiğinde yabancı cisim reaksiyonu ve fibrozis her iki grupta da görülmüş ancak postoperatif sekresyon ve inflamasyon açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir. Bu bulgular, kullanılan bu materyalin yabancı cisim reaksiyonu oluşturma riski olsa da doku uyumluluğunun yüksek olduğunu düşündürmektedir. Bir otogreft olarak sınıflandırılabilen plateletten zengin fibrin kullanılan grupta ise hiçbir örnekte yabancı cisim reaksiyonu görmemişlerdir (80).

Literatürdeki bu veriler ışığında nazal septum perforasyon modelinin ağırlıklı olarak tavşan ve ratlarda oluşturulduğu izlenmiştir. Ancak tavşanların nazal septumlarının daha büyük olması ve perforasyon modeli oluşturmak açısından hem kapalı hem de açık cerrahiye daha elverişli olması nedeniyle biz de çalışmamızda tavşanlarda nazal septum perforasyon modelini oluşturmayı seçtik. Modelimizde literatür verilerine uygun olarak kolumellanın 0.5 cm posteriorundan 5 mm'lik sirküler perforasyon modeli oluşturduk.

Yaptığımız güç analizinde de yine literatür verilerine uygun olarak 16 adet tavşanı çalışmamıza dahil ederek 2 grup oluşturduk. Literatürde nazal septum perforasyonundan hemen sonra uygulanan lokal tedavilerin genelde on dördüncü günde sonlandırıldığı görülmüştür. Ancak bu 14 günlük süre yara iyileşmesinin sadece erken fazına odaklanmaktadır. Biz ise hem erken hem de geç faza etki ederek uyguladığımız rekombinant insan epidermal büyüme faktörünün nazal mukozadaki uzun süreli etkilerini araştırmayı amaçlayarak, çalışmamızı 28 gün olarak planladık.

Literatürde uygulanan tüm lokal tedaviler nazal mukozadaki olağan yara iyileşme fazına etki ederek spontan kapanmayı indüklemeyi amaçlamaktadır.

Nazal epitelin hasarlanması, trombositlerin bağ dokusuna temasını sağlar. Bu da trombositleri aktive eder ve çok sayıda vazoaaktif madde (serotonin, bradikinin ve histamin) salınır. Bunu izleyen geçici (5-10 dakika) vazokonstriksiyon, kanamanın kontrol altına alınmasına yardımcı olur. Mukozal defekte trombositlerin toplanmasıyla birincil hemostatik tıkaç oluşur. Trombositler, bu erken yanıt sırasında yalnızca hemostatik işlevleri nedeniyle değil, aynı zamanda çok sayıda sitokin salgılamaları nedeniyle de kritik unsurlardır. Hemostatik tıkaç içerisinde oluşan fibrin,

fibronektin ile birlikte monositlerin ve fibroblastların göçü için geçici bir matriks görevi görür.

Nazal lamina propriada, koagülasyon fazı ile eş zamanlı olarak yoğun bir inflamatuvar süreç başlar. Bu inflamasyon, diapedez olarak bilinen bir süreçle, damar duvarlarından göç eden lökositlerin infiltrasyonunu içerir. Polimorfonükleer nötrofiller ilk 24-48 saat boyunca baskındır ve ekstraselüler matrikse hücre penetrasyonunu kolaylaştıran elastaz ve kollajenaz moleküllerinin salınımını uyarırlar. Yaralanmadan üç ila beş gün sonra, yaradaki nötrofilik popülasyon yerini monosit baskınlığına bırakır. Nötrofillerin aksine, makrofajların akımı nazal yara onarımının devamı için esastır. Makrofajlar hücrel debrismana katkıda bulunur ve bir dizi büyüme faktörü salgılar: TGF- β , bazik FGF (bFGF), EGF, TGF- α ve PDGF. Bu büyüme faktörleri yara iyileşme sürecini güçlendirirler. Tipik olarak temiz bir cerrahi yarada, bu inflamatuvar reaksiyon birkaç gün içinde azalır; ancak kontamine olmuş bir nazal mukozal hasarda haftalarca devam edebilir.

Fibroblastlar, makrofajlar ve neovaskülarizasyon oluşan granülasyon dokusu, yaralanmadan 4 gün sonra nazal mukozada gözlenebilir. Nazal lamina propriadaki makrofajlar, fibroblast proliferasyonunu ve anjiyogenezi için gerekli sitokinlerin kaynağını sağlar.

Trombositler ve makrofajlardan gelen çeşitli sitokinler veya otokrin bir düzenleme yoluyla fibroblastlar nazal mukozaya göç ederler. Nazal fibroblastlar yaraya göç ettikten sonra, ana işlevleri; yavaş yavaş protein sentezi ve büyüme faktörü salgılamaktır.

Nazal endotel hücreleri parçalanmış bazal membranlar aracılığıyla çoğalmaya başlar. Perivasküler boşluğa göç ederler. Hasarlı nazal hücrelerden, trombositlerden ve ECM'den salınan anjiyogenik büyüme faktörleri (FGF, TGF- β , EGF, TGF- α ve PDGF) vaskülarizasyonu indüklerler. Endotel hücrelerin göçü salgılanan kollajen ve proteoglikan sentezi ile orantılıdır.

Hasar görmemiş bölgelerden yeni nazal epitel hücrelerinin göçü birkaç saat içinde başlar. Yara kenarındaki nazal epitel hücreleri apikal-bazal polaritelerini kaybeder ve yara içine doğru sitoplazmik uzantılar geliştirir. Reepitelizasyonun başlamasını açıklamak için farklı hipotezler önerilmiştir bunlar; yara sınırında komşu

hücrelerin olmaması, büyüme faktörlerinin (TGF-a ve EGF) lokal salınımı veya büyüme faktörü reseptörlerinin artışıdır (81).

Literatür verilerinde kullanılan topikal ajanların bazı ortak özellikleri; epitelyal rejenerasyonu arttırmaları, anjiyogenezi proliferet etmeleri, yara ortamında bulunması gereken prokollajen subtiplerini indükleyebilmeleri, fibroblast sayısını arttırmaları, antiinflamatuvar ve antioksidan olmalarıdır.

EGF, hücrelerin bölünmesi, farklılaşması, çoğalması, büyümesi ve göçü üzerinde önemli etkilere sahiptir. EGF'nin, antiinflamatuvar, antiapoptotik, nörotrofik ve nöroprotektif etkileri in vivo ve in vitro çalışmalar ile ortaya konulmuştur. Fibroblast çoğalmasını uyaran, granülasyon dokusu oluşumunu hızlandıran, epitelizeasyonu artıran ve yeni damar oluşumunu uyaran EGF, yara tedavisinde sıkça kullanılmaktadır. Deri, kornea ve diyabetik ayak yaralarının tedavisinde lokal EGF uygulamalarına başvurulmaktadır. EGF, antiinflamatuvar, mukoza koruyucu ve yara iyileştirici özellikleri nedeniyle kolit, ülser, enterit gibi sindirim sistemi bozukluklarında da tedavi edici potansiyele sahiptir.

Hong ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada rhEGF'nin kronik diyabetik ayak yaraları üzerindeki etkisi 89 hasta üzerinde prospektif olarak incelenmiştir. Hastaların yaraları debride edilip hidrokolloid veya kompozit pansuman uygulamasına tabi tutulmuştur. Üç hafta boyunca, bu uygulamalara yanıtı yeterli olmayan 68 hasta rhEGF tedavi grubuna alınmıştır. Günde iki kez %0.005'lik rhEGF içeren pomad uygulanan bu grupta, 52 hastada ortalama 46 gün içerisinde tam iyileşme gözlenmiştir. Kapanma sonrası 6 ay boyunca gözlenen hastalarda nüks yara izlenmemiştir. Bu çalışma iyi bir debridman ve pansumanla birlikte topikal rhEGF uygulamasının kronik diyabetik yaraların iyileşmesini desteklediğini göstermiştir (82).

Viswanathan ve arkadaşları tarafından 50 diyabetik hastanın dahil edildiği prospektif çalışmada 2 grup bulunmaktadır. Bir grup Regen D 150 mikrogram/15 gr jel içeren rhEGF grubu iken diğer grup kontrol grubudur. Hastalar 30 gün boyunca izlenmiş, çalışmanın 0 ve 14. günlerinde de diyabetik ayak yaralarından punch biyopsiler alınmıştır. Takiben hastalar 30 gün boyunca gözlenmiştir. Alınan biyopsilerde matriks oluşumu, hücrel infiltrasyon ve epitelizeasyon incelenmiştir. Kantitatif olarak yara bölgesinde yenilenen kollajen ve proteoglikan miktarı ölçülmüştür. Otuz günlük çalışma süresinin tamamlanmasından sonra EGF ile tedavi

edilen grupta yara iyileşme süresi daha kısa, kollajen ve fibroblast düzeyleri önemli ölçüde artmış olarak bulunmuştur (83).

Chu ve arkadaşları, diyabet modeli oluşturdukları ratlarda, tam kat cilt defekti üzerine 4 farklı tedavi grubu oluşturmuşlardır. Bu gruplar: Grup I (1 µg rekombinant insan EGF içeren nanopartiküller), grup II (1 µg rekombinant insan EGF), grup III (boş nanopartikül) ve grup IV (kontrol grubu olarak fosfatlı tampon solüsyonu)'tür. Tüm tedavileri yara yerine günde 1 kez sprey formunda uygulamışlardır. 21 gün sonunda hayvanlar sakrifiye edilmiştir. Sonuç olarak rhEGF uygulanan grupta fibroblast proliferasyonu ve yara iyileşme hızı daha yüksek bulunmuştur (84).

Zheng ve arkadaşları, 24 tavşandan oluşan çalışmalarında hayvanları her grupta 12 göz olacak şekilde, 4 gruba ayırmışlardır. Her göze 8 mm çapında ve 1/3 kornea kalınlığında anterior keratektomi uygulandıktan sonra; 1, 10 ve 100 mikrogram/ml dozunda insan EGF'sini her gruba bir hafta boyunca, günde dört kez uygulamışlardır. Tüm gruplarda korneal epitelizasyon ve neovaskülarizasyon oranını kontrol grubuna göre daha yüksek bulmuşlardır (85).

Chen ve arkadaşları, radyasyon sonrası oluşan oral mukoziti önlemeye yönelik, epitelyal rejenerasyon ve migrasyonu artıran heparin bağlayıcı epidermal büyüme faktörünü (HB-EGF) topikal olarak, farelerin oral kavitesine 10 µg/ml dozda uygulamışlardır. Radyasyon sonrası verilen HB-EGF, dil üzerindeki epitel kalınlığını, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yükseltmiştir. Ayrıca tedavi uygulanan grupta, oral ve bukkal mukozadaki desmozomların miktar ve kalitesi kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır (86).

Kwon ve arkadaşları, topikal rhEGF jelin, sıçanlarda oluşturulan tam kat cilt defekti modelinde; cildin yeniden epitelizasyon hızı üzerine olan etkisini araştırmışlardır. Topikal rhEGF 10 mikrogram/g jeli, 14 gün boyunca günde iki kez topikal olarak uygulamışlardır. Kontrol grubuna kıyasla deney grubunda, 5. günden 12. güne kadar yara boyutunda küçülme görmüşlerdir. Yara modelinin yedinci gününde yapılan histolojik incelemede, rhEGF tedavisinin epidermis tabakasındaki proliferatif nükleer antijen immünoaktif hücre sayısını artırdığını ortaya koymuşlardır. Ayrıca çalışmada, alfa-düz kas aktin immünoaktif alanı ve prolil 4-hidroksilaz ekspresyonunun kontrol grubuna göre önemli ölçüde yüksek olduğu görülmüştür. Çalışmada rekombinant insan EGF' sinin epitelyal hücrelerin

proliferasyonunu ve migrasyonunu stimüle ettiği ve böylece yaranın daha hızlı iyileşmesini indüklediği, ayrıca kollajen sentezini ve myofibroblast aktivitesini artırarak yara kapanmasına yardımcı olduğunu saptamışlardır (87).

Lou ve arkadaşları 141 timpanik membran perforasyonu olan hastayı 3 grupta incelemişlerdir. İlk gruba topikal rhEGF, ikinci gruba spongostan, üçüncü gruba ise sadece gözlem uygulamışlardır. Topikal rhEGF'yi 200 mg/ml dozunda olan enjeksiyon formundan, 0,1 cc içerecek damlalar halinde timpanik membrana uygulamışlardır. Altı aylık takip süreci sonrası, kapanma oranları EGF, spongostan ve spontan iyileşme gruplarında sırasıyla %97,8, %86,7 ve %82,2 olarak tespit edilmiştir. Ortalama kapanma süresi EGF, spongostan ve spontan iyileşme gruplarında sırasıyla 11.12, 13.67, ve 25.65 gün olarak bulunmuştur. Spontan iyileşme ile karşılaştırıldığında, günlük EGF uygulaması, travmatik timpanik membran perforasyonlarının kapanma süresini kısaltmıştır (88).

Literatür verileri ışığında biz de çalışmamızda; epitelyal rejenarasyonu artıran, fibroblast oluşumu indükleyen, granülasyon dokusu oluşumunu ve anjiyogenezisi uyarıcı bir ajan olan, epidermal büyüme faktörünün topikal kullanımının, nazal mukozal yara iyileşmesini artırabileceği hipotezi üzerinden diyabetik ayak yaralarında güncel pratikte kullanımı olan ve Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylı Regen-D 150 mcg/15 gr jelin topikal formunu akut nazal septal mukozal hasar modelinde 28 gün boyunca uyguladık.

Çalışmamızda rekombinant insan epidermal büyüme faktörünün doz seçiminde literatürde yapılan epidermal büyüme faktörünün cilt defektlerinde etkin doz çalışmasını referans olarak topikal uygulamada FDA onayı bulunan 150 mcg/15 gr jel formunu uygun gördük. Bu çalışmada en etkin dozun 1, 5 ve 10 mcg/gr olarak kullanılması önerilmektedir (89).

Çalışma süremizin 28 gün olması nedeniyle, çalışmamızda yara iyileşmesinin hem erken fazının tamamı hem de yeniden şekillenme fazının erken dönemleri değerlendirilmiştir. Literatürdeki çalışmalarda ise genel olarak nazal septum perforasyonu oluşturulmuş modellerde, çalışma süresi 14 gün tutulmuş ve akut hasarlanma sonrası yara iyileşme fazının erken dönemine odaklanılmıştır. Bu bakımdan çalışmamız hem erken hem de geç yara iyileşme fazını değerlendirmeyi amaçlamıştır.

Çalışmamızın histopatolojik değerlendirme kriterlerinden olan epitelyal rejenerasyon, anjiyogenez miktarı, kondrosit rejenerasyonu deney grubunda anlamlı derecede yüksek çıkmıştır. Aynı zamanda nazal septum perforasyonunun spontan iyileşmesi için gerekli olan rejenere epitel, vaskülerize sağlıklı mukoza ve mevcut epitelin üzerinden yürüyebileceği vektörel kıkırdak dokusunun oluşumunu hızlandırdığı çalışmamızın sonuçlarında görülmüştür.

Gruplar defekt çapları açısından incelendiğinde kontrol grubunda minimum defekt çapı 5 mm iken maksimum çap 12 mm olarak ölçüldü. Aynı zamanda kontrol grubunda ortalama defekt çapı 7.9 mm olarak saptandı. Deney grubunda ise minimum defekt çapı 2 mm iken maksimum çap 5 mm olarak ölçüldü. Deney grubunda ortalama defekt çapı ise 3.5 mm olarak ölçüldü. Gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, deney grubunda anlamlı olarak defekt çapının küçüldüğü izlendi.

Literatürü verileri incelendiğinde rekombinant insan epidermal büyüme faktörünün yara iyileşmesini olumlu yönde etkilemesi üzerine birçok çalışma mevcuttur ancak nazal septum mukozasında, yara iyileşmesi üzerine etkisini gösteren bir çalışma bulunmamaktadır. Bu yönüyle çalışmamız ileride yapılacak olan çalışmalara yön göstericidir.

Çalışmamız rekombinant insan epidermal büyüme faktörünün nazal mukozada, yara iyileşmesi üzerine etkisini gösteren ilk çalışmadır.

Ancak çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Bunlardan ilki özellikle yara iyileşmesi sırasında değişen kollajen konfigürasyonunu saptayacak tip 1 ve tip 3 kollajen oranlarını, yara kontraksiyon gücünü sağlayan miyofibroblast aktivitesini göstermemesidir. Bu açıdan çalışmamızda herhangi bir immünohistokimyasal boyama kullanılamamıştır. Bir diğer kısıtlılığımız ise denek sayımızın az olmasıdır.

Buradan yola çıkarak denek sayısı arttırılmış veya insan denekler üzerinde uygulanmış, topikal rekombinant insan epidermal büyüme faktörünün nazal septal mukoza iyileşmesi üzerine olan etkisini araştırarak yeni çalışmalara, ihtiyaç olduğu görüşündeyiz.

6.SONUÇ

Rekombinant insan epidermal büyüme faktörünün yara iyileşmesi üzerine olan olumlu etkilerinden yola çıkarak, tavşanlarda oluşturduğumuz nazal septum perforasyon modelinde, rhEGF'nin topikal kullanımının nazal mukoza üzerine olan etkisini araştırmayı amaçladık. Rekombinant insan epidermal büyüme faktörü, nazal mukoza üzerinde;

- 1)Epitelyal rejenerasyonu arttırmıştır.
- 2)Anjiyogenezi indüklemiştir.
- 3)Yeni kondrosit oluşumunu arttırmıştır.
- 4)Defekt çapında anlamlı olarak küçülme sağlamıştır.

Rekombinant insan epidermal büyüme faktörü akut mukoza ve kıkırdak kaybını içeren nazal septal cerrahiler sonrası spontan kapanmayı indükleyebilecek ve kalıcı perforasyonları önleyebilecek bir ajandır. Aynı zamanda NSP onarımı için kullanılan lokal flep ve greft cerrahilerinde, vaskülarizasyonu, epitelizasyonu ve kıkırdak oluşumunu arttırarak perforasyon tamirine yardımcı, lokal tedavi olarak kullanılabilir. Bu amaçla daha fazla denek sayısı ile yapılacak olan çalışmalar ile daha kesin sonuçlar elde edilebilir.

7.KAYNAKÇA

1. Chang DT, Itrace AL, Kawai K, Rogers-Vizena CR, Nuss R, Adil EA. Nasal septal perforation in children: Presentation, etiology, and management. In: International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. 2017.
2. Diamantopoulos II, Jones NS. The investigation of nasal septal perforations and ulcers. Journal of Laryngology and Otology. 2001;115(7).
3. Coleman JR, Strong EB. Management of nasal septal perforation. Vol. 8, Current Opinion in Otolaryngology and Head and Neck Surgery. 2000.
4. Lanier B, Kai G, Marple B, Wall GM. Pathophysiology and progression of nasal septal perforation. Vol. 99, Annals of Allergy, Asthma and Immunology. 2007.
5. Tsang MW, Wong WKR, Hung CS, Lai KM, Tang W, Cheung EYN, et al. Human epidermal growth factor enhances healing of diabetic foot ulcers. Diabetes Care. 2003;26(6).
6. Thieme.Functional. Reconstructive.Nasal. Surgery.1st.ed.2003.3HAXAP.
7. Patel RG. Nasal Anatomy and Function. Facial Plastic Surgery. 2017 Feb 1;33(1):3–8.
8. Bailey BJ., Johnson JT., Newlands SD. Baş&Boyun Cerrahisi Otolarengoloji. 4th ed. Güneş Tıp Kitabevi; 2011.
9. Koç C. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi. 3rd ed. Güneş Tıp Kitapevi; 2019.
10. Ural A. Nazal Septumun Cerrahi Anatomisi. In: Onerci M., ed. Kulak Burun Boğaz Bas Boyun Cerrahisi'nde Güncel Yaklaşım.Vol 2.; 2006:9–12.
11. Holt GR., Garner ET., McLarey D. Postoperative sequelae and complications of rhinoplasty. Otolaryngol Clin North Am 1987;20(4):853–76.
12. Wackym AP., Snow JB. Ballenger's Otorhinolaryngology Head And Neck Surgery. People Medical Publishing House; 2016.
13. Ridenour B. The Nasal Septum. In: Cummings C., Fredrickson JM., Harker LA., Krause CJ., Schuller DE., eds. Otolaryngology Head And Neck Surgery.Vol 15. 2nd ed. Mosby Year Book; 1993:588–589.
14. Cummings C.W., Fredrickson J.M., Harker L.A., Krause C.J., Richardson M.A., Shuller D.E., 1998, Otolaryngology head & neck surgery, 3.edition, publisher: Geoff Greenwood.
15. Eltony SAM., Elgayar SAM. Histological Study On Effect Of Nigella Sativa On Aged Olfactory System Of Female Albino Rat. Rom J Morphol Embryol 2014;55(2):325–34.
16. Önerci M. Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi. (Midilli R, ed.). US Akademi; 2021.
17. Tan J, Han D, Wang J, Liu T, Wang T, Zang H, et al. Numerical simulation of normal nasal cavity airflow in Chinese adult: A computational flow dynamics model. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. 2012;269(3).

18. Beule AG, Weber RK. Function of the turbinates: Nasal cycle. In: Nasal Physiology and Pathophysiology of Nasal Disorders. 2023.
19. Beule Achim G. and Gogniashvili G and MGH. Physiology and Pathophysiology of Nasal Breathing. In: Celebi Özlem Önerci and Önerci TM, editor. Nasal Physiology and Pathophysiology of Nasal Disorders [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2023. p. 225–44. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-031-12386-3_20
20. McLaughlin CA., Chiasson RB. Laboratory Anatomy of the Rabbit. 3rd ed. Boston: McGraw-Hill; 1990.
21. Gold M, Boyack I, Caputo N, Pearlman A. Imaging prevalence of nasal septal perforation in an urban population. Clin Imaging. 2017;43.
22. Moon IJ, Kim SW, Han DH, Kim ST, Min YG, Lee CH, et al. Predictive factors for the outcome of nasal septal perforation repair. Auris Nasus Larynx. 2011;38(1).
23. Rettinger G, Kirsche H. Complications in septoplasty. Facial Plastic Surgery. 2006;22(4).
24. Foda HMT, Magdy EA. Combining rhinoplasty with septal perforation repair. Facial Plastic Surgery. 2006;22(4).
25. Kim DW, Egan KK, O'Grady K, Toriumi DM. Biomechanical strength of human nasal septal lining: Comparison of the constituent layers. Laryngoscope. 2005;115(8).
26. Pereira C, Santamaría A, Langdon C, López-Chacón M, Hernández-Rodríguez J, Alobid I. Nasoseptal Perforation: from Etiology to Treatment. Vol. 18, Current Allergy and Asthma Reports. 2018.
27. Watson D, Barkdull G. Surgical Management of the Septal Perforation. Vol. 42, Otolaryngologic Clinics of North America. 2009.
28. Kridel RWH. Considerations in the etiology, treatment, and repair of septal perforations. Vol. 12, Facial Plastic Surgery Clinics of North America. 2004.
29. Døsen LK, Haye R. Nasal septal perforation 1981-2005: Changes in etiology, gender and size. BMC Ear Nose Throat Disord. 2007;7.
30. Re M, Paolucci L, Romeo R, Mallardi V. Surgical treatment of nasal septal perforations. Our experience. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2006;26(2).
31. André RF, Lohuis PJFM, Vuyk HD. Nasal septum perforation repair using differently designed, bilateral intranasal flaps, with nonopposing suture lines. Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery. 2006;59(8).
32. Benninger MS. Nasal reconstruction using the inferior turbinate mucosal flap. Am J Rhinol. 1999;13(5).
33. Friedman M, Ibrahim H, Ramakrishnan V. Inferior turbinate flap for repair of nasal septal perforation. Laryngoscope. 2003;113(8).
34. Pedroza F, Patrocinio LG, Arevalo O. A review of 25-year experience of nasal septal perforation repair. Vol. 9, Archives of Facial Plastic Surgery. 2007.
35. Chmiel JF. Septal Perforations: Medical Aspects. E-medicine. 2003.

36. Kim SW, Rhee CS. Nasal septal perforation repair: predictive factors and systematic review of the literature. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012 Feb;20(1):58-65. doi: 10.1097/MOO.0b013e32834dfb21. PMID: 22143337.
37. Goh AY, Hussain SSM. Different surgical treatments for nasal septal perforation and their outcomes. Vol. 121, *Journal of Laryngology and Otology*. 2007.
38. Woolford TJ, Jones NS. Repair of nasal septal perforations using local mucosal flaps and a composite cartilage graft. *Journal of Laryngology and Otology*. 2001;115(1).
39. Ambro BT, Zimmerman J, Rosenthal M, Pribitkin EA. Nasal septal perforation repair with porcine small intestinal submucosa. *Arch Facial Plast Surg*. 2003;5(6).
40. Robson MC, Steed DL, Franz MG. Wound healing: Biologic features and approaches to maximize healing trajectories. *Curr Probl Surg*. 2001;38(2).
41. Pool JG. Normal hemostatic mechanisms: a review. *Am J Med Technol*. 1977;43(8).
42. Lawrence WT. Physiology of the acute wound. Vol. 25, *Clinics in Plastic Surgery*. 1998.
43. Hart J. Inflammation. 1: Its role in the healing of acute wounds. Vol. 11, *Journal of wound care*. 2002.
44. Gurtner GC. Chapter 2: Wound Healing : Normal and Abnormal. *Grabb and Smith's Plastic Surgery*. 2006;
45. Baum CL, Arpey CJ. Normal cutaneous wound healing: Clinical correlation with cellular and molecular events. Vol. 31, *Dermatologic Surgery*. 2005.
46. Clark RAF. Regulation of fibroplasia in cutaneous wound repair. Vol. 306, *American Journal of the Medical Sciences*. 1993.
47. O'Kane S. Wound remodelling and scarring. Vol. 11, *Journal of wound care*. 2002.
48. Schneider MR, Wolf E. The epidermal growth factor receptor ligands at a glance. Vol. 218, *Journal of Cellular Physiology*. 2009.
49. COHEN S. Isolation of a mouse submaxillary gland protein accelerating incisor eruption and eyelid opening in the new-born animal. *J Biol Chem*. 1962;237.
50. Prigent SA, Lemoine NR. The type 1 (EGFR-related) family of growth factor receptors and their ligands. *Prog Growth Factor Res*. 1992;4(1).
51. Carpenter G, Cohen S. Human epidermal growth factor and the proliferation of human fibroblasts. *J Cell Physiol*. 1976;88(2).
52. Massagué J, Pandiella A. Membrane-anchored growth factors. Vol. 62, *Annual Review of Biochemistry*. 1993.
53. Playford RJ, Hanby AM, Gschmeissner S, Peiffer LP, Wright NA, McGarrity T. The epidermal growth factor receptor (EGF-R) is present on the basolateral, but not the apical, surface of enterocytes in the human gastrointestinal tract. *Gut*. 1996;39(2).
54. Kelly EJ, Newell SJ, Brownlee KG, Farmery SM, Cullinane C, Reid WA, et al. Role of epidermal growth factor and transforming growth factor α in the developing stomach. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1997;76(3).

55. Jeffrey SC, Murray MJ, Eichorn ES. Distribution of epidermal growth factor receptor (EGFr) in normal and acute peptic-injured equine gastric squamous epithelium. *Equine Vet J*. 2001;33(6).
56. Ogiso H, Ishitani R, Nureki O, Fukai S, Yamanaka M, Kim JH, et al. Crystal structure of the complex of human epidermal growth factor and receptor extracellular domains. *Cell*. 2002;110(6).
57. Johnstone ED, Mackova M, Das S, Payne SG, Lowen B, Sibley CP, et al. Multiple anti-apoptotic pathways stimulated by EGF in cytotrophoblasts. *Placenta*. 2005;26(7).
58. Witte MB, Barbul A. General principles of wound healing. *Surgical Clinics of North America*. 1997;77(3).
59. Cohen S. The stimulation of epidermal proliferation by a specific protein (EGF). *Dev Biol*. 1965;12(3).
60. Brown GL, Curtsinger L, Brightwell JR, Ackerman DM, Tobin GR, Polk HC, et al. Enhancement of epidermal regeneration by biosynthetic epidermal growth factor. *Journal of Experimental Medicine*. 1986;163(5).
61. Folkman J, Klagsbrun M. Angiogenic factors. *Science* (80-). 1987;235(4787):442-447. doi:10.1126/science.2432664.
62. Kim HO, Kim HR, Kim JC, Kang SY, Jung MJ, Chang SE, et al. A randomized controlled trial on the effectiveness of epidermal growth factor-containing ointment on the treatment of solar lentigines as adjuvant therapy. *Medicina (Lithuania)*. 2021;57(2).
63. Wee P, Wang Z (2017) Epidermal growth factor receptor cell proliferation signaling pathways. *Cancers (basel)* 9:52. <https://doi.org/10.3390/cancers9050052>.
64. Eissazadeh S, Moeini H, Dezfouli MG, Heidary S, Nelofer R, Abdullah MP. Production of recombinant human epidermal growth factor in *Pichia pastoris*. *Brazilian Journal of Microbiology*. 2017;48(2).
65. Tong WY, Yao SJ, Zhu ZQ, Yu J (2001) An improved procedure for production of human epidermal growth factor from recombinant *E. coli*. *Appl Microbiol Biotechnol* 57:674–679. <https://doi.org/10.1007/s002530100793>.
66. Sriwido S, Maksum IP, Subroto T, Wathoni N, Subarnas A, Umar AK. Activity and effectiveness of recombinant hEGF excreted by *Escherichia coli* BL21 on wound healing in induced diabetic mice. *J Exp Pharmacol*. 2020;12.
67. Ma Y, Yu J, Lin J, Wu S, Li S, Wang J. High Efficient Expression, Purification, and Functional Characterization of Native Human Epidermal Growth Factor in *Escherichia coli*. *Biomed Res Int*. 2016;2016.
68. Berlanga-Acosta J, Gavilondo-Cowley J, López-Saura P, González-López T, Castro-Santana MD, López-Mola E, et al. Epidermal growth factor in clinical practice - A review of its biological actions, clinical indications and safety implications. Vol. 6, *International Wound Journal*. 2009.

69. Hwang KH, Lee KW, Kim CS, Han K, Chung YB, Moon DC. Determination of Recombinant Human Epidermal Growth Factor (rhEGF) in a Pharmaceutical Preparation by Capillary Electrophoresis. *Arch Pharm Res.* 2001;24(6).
70. García-Honduvilla N, Cifuentes A, Ortega MA, Pastor M, Gainza G, Gainza E, et al. Immunomodulatory effect of local rhEGF treatment during tissue repair in diabetic ulcers. *Endocr Connect.* 2018;7(4).
71. Lee S, Wu H, Song S, Kim Y, Oh Y, Lee C, et al. The Therapeutic Effect of Recombinant Human Epidermal Growth Factor (rhEGF) on Mucositis in Patients with Head and Neck Cancer Undergoing Radiotherapy with or without Chemotherapy: A Double-blind Placebo-controlled Prospective Phase II Multi-Institutional Clinical Trial. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics.* 2008;72(1).
72. Lee KK, Jo HJ, Hong JP, Lee S wook, Sohn JS, Moon SY, et al. Recombinant Human Epidermal Growth Factor Accelerates Recovery of Mouse Small Intestinal Mucosa After Radiation Damage. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;71(4).
73. Hori K, Sotozono C, Hamuro J, Yamasaki K, Kimura Y, Ozeki M, et al. Controlled-release of epidermal growth factor from cationized gelatin hydrogel enhances corneal epithelial wound healing. *Journal of Controlled Release.* 2007;118(2).
74. Külekci Ç, Özer S, Önen S, Korkusuz P, Yılmaz T. Topical Intranasal Insulin Enhances Healing of Nasal Mucosa: An Experimental Animal Study. *Am J Rhinol Allergy.* 2023;37(3).
75. Çakan D, Uşaklıoğlu S. The Effect of Melatonin on Nasal Septal Wound Healing in an Experimental Animal Model. *Facial Plastic Surgery.* 2022;39(2).
76. Yılmaz YZ, Çakan D. Effect of Locally Administered Estradiol on Wound Healing in a Nasal Septal Perforation Animal Model. *Facial Plastic Surgery.* 2023;40(1).
77. Çengel Kurnaz S, Kuruca N, Güvenç D, Kaya MT, Güvenç T. Topical Administration of Carvacrol Improves Healing in Nasal Septal Perforation: An Experimental Animal Study. *Am J Rhinol Allergy.* 2022;36(4).
78. Çakan D, Aydın S, Demir G, Başak K. The effect of curcumin on healing in an animal nasal septal perforation model. *Laryngoscope.* 2019;129(10).
79. 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(5).
80. Celik S, Kilic O, Zenginkinet T, Tuysuz O, Kalcioglu MT. The Effect of Platelet-Rich Fibrin and Hyaluronic Acid on Perforation of Nasal Septum. *Am J Rhinol Allergy.* 2022;36(6).
81. Watelet JB, Bachert C, Gevaert P, Van Cauwenberge P. Wound healing of the nasal and paranasal mucosa: A review. *Am J Rhinol.* 2002;16(2).
82. Joon PH, Heun DJ, Yun WK. Recombinant human epidermal growth factor (EGF) to enhance healing for diabetic foot ulcers. *Ann Plast Surg.* 2006;56(4).
83. Viswanathan V, Juttada U, Babu M. Efficacy of Recombinant Human Epidermal Growth Factor (Regen-D 150) in Healing Diabetic Foot Ulcers: A Hospital-Based Randomized Controlled Trial. *International Journal of Lower Extremity Wounds.* 2020;19(2).

84. Chu Y, Yu D, Wang P, Xu J, Li D, Ding M. Nanotechnology promotes the full-thickness diabetic wound healing effect of recombinant human epidermal growth factor in diabetic rats. *Wound Repair and Regeneration*. 2010;18(5).
85. Zheng R, Jin X, Yang B, Li B, Li L, Xu Z, et al. An experimental research of recombinant human epidermal growth factor on corneal wound healing. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 1998;34(3).
86. Chen J, Bekale LA, Khomtchouk KM, Xia A, Cao Z, Ning S, et al. Locally administered heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor reduces radiation-induced oral mucositis in mice. *Sci Rep*. 2020;10(1).
87. Kwon YB, Kim HW, Roh DH, Yoon SY, Baek RM, Kim JY, et al. Topical application of epidermal growth factor accelerates wound healing by myofibroblast proliferation and collagen synthesis in rat. *J Vet Sci*. 2006;7(2).
88. Lou ZC, Lou Z. Efficacy of EGF and Gelatin Sponge for Traumatic Tympanic Membrane Perforations: A Randomized Controlled Study. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery (United States)*. 2018;159(6).
89. Hong JP, Kim YW, Jung HD, Jung K Il. The effect of various concentrations of human recombinant epidermal growth factor on split-thickness skin wounds. *Int Wound J*. 2006;3(2).

