



T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**HAYVAN NAZAL SEPTAL PERFORASYON MODELİNDE
BÖLÜNMÜŞ KIKIRDAK VE BÖLÜNMÜŞ KIKIRDAKLA
BİRLİKTE TROMBOSİTTEN ZENGİN FİBRİN
KULLANIMININ TEDAVİDEKİ ETKİNLİĞİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Halis ÇÖLKESEN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI & BAŞ BOYUN CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI**

Danışman

Doç. Dr. Çağdaş ELSÜRER

KONYA, 2024

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**HAYVAN NAZAL SEPTAL PERFORASYON MODELİNDE
BÖLÜNMÜŞ KIKIRDAK VE BÖLÜNMÜŞ KIKIRDAKLA
BİRLİKTE TROMBOSİTTEN ZENGİN FİBRİN
KULLANIMININ TEDAVİDEKİ ETKİNLİĞİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Halis ÇÖLKESEN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI & BAŞ BOYUN CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI

Danışman
Doç. Dr. Çağdaş ELSÜRER

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü
tarafından 23122028 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA, 2024

TEŞEKKÜR

Öncelikle, bu tezin hazırlanmasında ve tamamlanmasında emeği geçen, eğitim sürem boyunca sağlamış olduğu desteği sonsuz olan tez danışmanım saygıdeğer Doç. Dr. Çağdaş ELSÜRER'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi birikimi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli hocalarım; Prof. Dr. Mete Kaan Bozkurt, Prof. Dr. Bahar ÇOLPAN, Prof. Dr. Ömer ERDUR, Doç. Dr. Bülent ULUSOY, Doç. Dr. Merih ÖNAL ve Dr. Öğr. Üyesi M. Fatih GÖKMEN'e,

Tezimin hazırlanma sürecinde kıymetli tecrübelerini esirgemeyen değerli hocalarım; Prof. Dr. Nevzat Serdar UĞRAŞ ve Dr. Öğr. Üyesi Muslu Kazım KÖREZ'e,

Asistanlığım süresince birlikte çalışma fırsatı bulduğum hekim arkadaşlarım ve poliklinik, servis ve ameliyathanedeki tüm sağlık personeli ve yardımcı personellere,

Hayatımın her döneminde yanımda olup desteğini hiç esirgemeyen aileme,

Zorlu asistanlık sürecimde, sonsuz fedakarlık ve sabırla beni destekleyen, her zaman yanımda olan sevgili eşim ve canım kızıma,

Sonsuz teşekkürlerimle...

Dr. Halis ÇÖLKESEN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
TABLOLAR DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Burun Embriyolojisi.....	3
2.2. Burun Anatomisi	6
2.2.1. Eksternal Piramit	6
2.2.2. İnternal Burun.....	11
2.2.3. Burnun Kanlanması	15
2.2.4. Burnun Lenfatik Drenajı	18
2.2.5. Burnun Sinirleri.....	18
2.3. Burun Histolojisi	19
2.4. Burun Fizyolojisi.....	20
2.4.1. Solunum.....	21
2.4.2. Klimatizasyon.....	22
2.4.3. Savunma	22
2.4.4. Koku	23
2.4.5. Rezonans	23
2.4.6. Yüz İfadesi ve Güzellik	24
2.5. Tavşan Anatomisi.....	24
2.5.1. Tavşan Burun Anatomisi.....	24
2.5.2. Tavşan Kulak Anatomisi	26
2.6. Nazal Septal Perforasyon	26
2.7. Trombositler.....	32
2.7.1. Trombositten Zengin Fibrin(TZF).....	33
3. GEREÇ YÖNTEM	38
3.1. Deneysel Dizayn ve Grupların Oluşturulması	38
3.2. Anestezi Uygulanması	39
3.3. Nazal Septal Perforasyon Oluşturulması	40
3.4. Kıkırdak Greft Elde Edilmesi ve Hazırlanması	44

3.5.	TZF Elde Edilmesi ve Hazırlanması	46
3.6.	Nazal Septal Perforasyon Onarılması	48
3.7.	İnsizyonların ve Fleplerin Kapatılması	51
3.8.	Postoperatif Takip ve Sakrifikasyon	52
3.9.	Makroskopik Değerlendirme	53
3.10.	Histopatolojik Değerlendirme	53
3.11.	İstatistiksel Analiz	55
4.	BULGULAR.....	56
4.1.	Makroskopik Bulgular	57
4.2.	Histopatolojik Bulgular	63
5.	TARTIŞMA	70
6.	SONUÇ	95
	KAYNAKLAR	97
	ÖZET.....	105
	SUMMARY	107
	EKLER.....	109

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADP: Adenozin difosfat

ATP: Adenozin trifosfat

BT: Bilgisayarlı tomografi

cc: Santimetreküp

CD: Hücre yüzey molekülü

cm: Santimetre

cm²: Santimetrekare

CTGF: Bağ dokusu büyüme faktörü

ECA: Eksternal karotis arter

EGF: Epidermal büyüme faktörü

FGF: Fibroblast büyüme faktörü

HGF: Hepatosit büyüme faktörü

HIV: Human Immunodeficiency Virus

Hz: Hertz

ICA: İnternal karotis arter

IFN: İnterferon

Ig: İmmüoglobulin

IGF: İnsülin benzeri büyüme faktörü

IL: İnterlökin

İM: İntramuskuler

kg: Kilogram

MAPK/ERK: Mitojenle etkinleşen protein kinaz/ Hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz

µl: Mikrolitre

µm: Mikrometre

mg: Miligram

ml: Mililitre

mm: Milimetre

MMP: Matriks metalloproteinaz

NOSE: Burun Tıkanıklığı Semptom Değerlendirmesi

NSP: Nazal septal perforasyon

PDGF: Platelet kaynaklı büyüme faktörü

PI3K/Akt: Fosfotidil inozitol trifosfat/ Protein Kinaz B

rpm: Dakikadaki devir sayısı

SMAS: Süperfisiyal muskulo-aponörotik sistem

SNOT-22: Sinonazal sonuç testi

TGF- β : Transforme edici büyüme faktör-beta

TNF- α : Tümör nekroz faktörü-alfa

TZF: Trombositten zengin fibrin

TZP: Trombositten zengin plazma

VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

vWF: von Willebrand faktör

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1: Burun ve yüzün embriyolojik gelişimi.....	4
Şekil 2.2: Primer damak ve sekonder palatal shelflerin birleşerek, nazal kavitenin ve oral kavitenin ayrılışının şematik görünümü.....	5
Şekil 2.3: Eksternal piramitin kısımları: kemik piramit, kıkırdak piramit, lobül ve yumuşak doku içeren alanlar.....	7
Şekil 2.4: Burun yapılarının anterolateral açıdan görünümü.....	8
Şekil 2.5: Alar kıkırdaklar ve nareslerin alttan görünümü	10
Şekil 2.6: Burun kaslarının şematik görünümü	11
Şekil 2.7: Vestibül ve valf alanı.....	12
Şekil 2.8: Septum Nasi'nin sağ taraftan sagittal planda görünümü.....	14
Şekil 2.9: Lateral nazal duvardaki kemik yapıların orta konka olmadan görünümü. 15	
Şekil 2.10: Nazal kavite ve lateral nazal duvarı besleyen arterler ve bu bölgeleri drene eden venler	17
Şekil 2.11: Nazal septum ve lateral nazal duvarın innervasyonu	19
Şekil 2.12: Nazal kavite histolojisinin şematik görünümü	20
Şekil 2.13: Tavşan burun anatomisinin sagittal ve dorsal şematik görünümü	25
Şekil 3.1: Deneklerin burnuna lokal anestezi madde uygulanması.....	40
Şekil 3.2: Cilt fleplerinin eleve edilmesi	41
Şekil 3.3: Osteotomilerden sonra nazal septumun ortaya konulması	42
Şekil 3.4: Septum perforasyonu oluşturmada önce nazal septum ve ventral nazal konkanın mikroskopik görünümü	43
Şekil 3. 5: Nazal septal perforasyon oluşturulmasının ardından septumun mikroskopik görünümü	44
Şekil 3.6: Aurikuladan kıkırdak greft elde edilmesi.....	45
Şekil 3.7: Blok kıkırdığın bölünerek 1*1 mm'lik boyutlara getirilmesi.....	46
Şekil 3.8: TZF hazırlanması için venöz kan alınması.....	47
Şekil 3.9: TZF ile sarılı bölünmüş kıkırdak greftin hazırlanması.....	48

Şekil 3.10: Kontrol grubunun bilateral mukozal flep ile onarımı.....	49
Şekil 3.11: Bölünmüş kıkırdak greftlerle onarım	50
Şekil 3.12: TZF ile sarılı bölünmüş kıkırdak greftlerle onarım.....	51
Şekil 3.13: Patolojik inceleme için örneklerin elde edilmesi	52
Şekil 4.1: Kontrol grubundaki kapanmamış perforasyonların makroskopik görünümü.....	57
Şekil 4.2: Bölünmüş kıkırdak ve bölünmüş kıkırdak + TZF gruplarında tamamen kapanmış septumların makroskopik görünümü	58
Şekil 4.3: Perforasyon kapanma oranları açısından grupların karşılaştırılması.	59
Şekil 4.4: Perforasyon etrafında sineşi görünümü	60
Şekil 4.5: Perforasyon alanında enfektif görünüm	61
Şekil 4.6: Enfekte görünüm skoru açısından grupların karşılaştırılması, kutu grafikleri.....	62
Şekil 4.7: Re-epitelizasyon skorları açısından grupların karşılaştırılması.....	63
Şekil 4.8: Kontrol grubunda histopatolojik inceleme.....	66
Şekil 4.9: Bölünmüş kıkırdak grubunda histopatolojik inceleme.....	67
Şekil 4.10: Bölünmüş kıkırdak+TZF grubunda histopatolojik inceleme.	68

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Nazal septal perforasyon etyoloji	27
Tablo 2: Deneklerin başlangıç ve sakrifikasyon ağırlıklarının karşılaştırılması.	56
Tablo 3: Çalışma gruplarının temel özellikleri, histopatolojik ve makroskopik bulgular	69



1. GİRİŞ

Nazal septum, mukoza ve iki mukoza arasındaki osteo-kartilaginöz bileşkeden oluşan, nazal kaviteyi sağ ve sol olmak üzere ikiye ayıran bir yapıdır[1]. Nazal septal perforasyon (NSP) ise nazal septumun mukoza, kemik veya kıkırdak bütünlüğünün kompozit şekilde bozulması sonucu iki burun boşluğu arasında doğrudan iletişim olması şeklinde tanımlanmaktadır[1, 2]. NSP insidansı net olarak bilinmemekle birlikte toplumda görülme sıklığının % 0,9 olduğu tahmin edilmektedir[3-6]. NSP'li hastaların bir kısmı asemptomatik olmakla birlikte hastalar; burun kanaması, burunda kabuklanma, burun tıkanıklığı hissi , ağrı ve burundan nefes alırken ısıklık sesi çıkması şikayetleriyle hekime başvurabilmektedir[5]. NSP etyolojisinde, travma, inflamatuvar süreçler, neoplastik hastalıklar, otoimmün patolojiler bulunsa da en sık, geçirilmiş septal cerrahilere sekonder karşımıza çıkmaktadır[1-3, 5-10].

NSP onarımı, gerek yerleşim yeri gerek NSP boyutu açısından birtakım zorluklar teşkil etmektedir ve bu durum tedavi yönetimi açısından bilim insanlarını yeni yöntem ve materyal bulma arayışına sürüklemektedir. Asemptomatik hastalarda tedavi gerekliliği bulunmazken defektin yeri, büyüklüğü ve hastanın semptomlarına bağlı olarak tedavi şekli konservatif ve cerrahi olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Cerrahi tedaviden önce düzenli salin irrigasyonları, nazal merhemler ve septal butonlar ile konservatif tedaviler denenmektedir[4, 6, 10]. Konservatif yöntemlerin başarısız olduğu hastalarda, cerrahi tedavi seçenekleri önerilmektedir[3, 5, 7].

Günümüzde NSP onarımı için altın standart tedavi yöntemi bulunmamaktadır ve literatürde birçok cerrahi teknik tanımlanmaktadır[11]. Flepler, çeşitli greftler ve bunların kombine edilmesiyle tanımlanmış birçok teknik olsa da en iyi sonuçların üç katlı onarımla sağlandığı bildirilmektedir[11]. NSP cerrahi tedavisinde, interpozisyonel greft materyali olarak alloplastik materyaller kullanım ve araştırma aşamasındadır ancak bu materyallerin cerrahi onarım sırasında kullanımı, yabancı cisim reaksiyonu ve re-perforasyonlara sebep olabilmektedir [12]. Kolay ulaşılabilir ve donör saha morbiditesi en az olan greft materyali otolog kuadrangüler septal kartilaj olsa da geniş perforasyonu olan ya da travma, geçirilmiş septal cerrahi öyküsü olanlarda kuadrangüler septal kartilaj

remnantı bazen NSP'yi kapatmada yeterli olmamaktadır[7]. Bazı olgularda ise kuadrangüler septal kartilajın şekil ve boyutu perforasyonu kapatmaya uygunluk göstermeyebilir ve böyle durumlarda alternatif olarak kuadrangüler septal kartilaj bölünerek kullanılabilir ya da yeterli kıkırdak yoksa aurikuler kıkırdak, çeşitli şekil ve boyutlara getirilerek başka bir greft materyali olarak kullanılabilir[7]. İnterpozisyonel greft materyali olarak bölünmüş kıkırdakların, iyileşme bölgesinde kümelenme göstererek stabil kalamamaları ve diğer rijit yapıdaki greft materyalleri gibi destekleyici özelliklerinin olmaması önemli dezavantajlarından. Bu durum göz önüne alındığında, bölünmüş kıkırdakların çeşitli materyallere sarılarak greft materyali olarak kullanılmasının, sahip olduğu bu dezavantajları ortadan kaldırabileceği düşünülmektedir. Ayrıca kıkırdak dokunun beslenmesinin mukoperikondriyumdan difüzyonla olduğu göz önüne alındığında, kümelenmenin önüne geçilerek difüzyonla beslenen yüzey alanının artırılmasının ve cerrahi sahadaki inflamasyonun regüle edilerek, bölgedeki inflamatuvar sitonkinlerin doku iyileşmesini düzenlemesinin, NSP onarımında önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir.

Trombositten Zengin Fibrin(TZF), Choukroun tarafından 2000 yılında ilk kez tanımlanmıştır ve tanımlandığı günden bu yana oral cerrahi prosedürlerde doku iyileşmesini artırmak için önemli bir cerrahi adjuvan olarak kullanılmaktadır[13, 14]. TZF, çok sayıda büyüme faktörünün önemli bir kaynağıdır[13]. Ayrıca TZF'nin sahip olduğu fibrin mimarisinin, fibrin ağlarında yüksek konsantrasyonlarda bulundurduğu lökositlerin ve sitokinlerin, inflamatuvar ve enfeksiyöz süreçlerin kontrolünde önemli rol oynayarak, enfeksiyonlara karşı savunmada, doku iyileşmesini desteklemede önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir[15].

Çalışmamızda, kolay ulaşılabilir, enfeksiyonlara dirençli ve biyouyumluluğu iyi olan bölünmüş kıkırdağın; tek başına ve TZF ile sarılarak, NSP cerrahi onarımında kullanımının, klinik ve histopatolojik sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık. Çalışmamızda bölünmüş kıkırdak ve TZF'nin birlikte kullanımının, NSP cerrahi onarımı sonrasında bölünmüş kıkırdakları stabilize edici, mukoza epitelizeasyonunu hızlandırıcı, kondrosit proliferasyonunu artırıcı ve enfeksiyöz süreçleri önleyici etkisinin olacağını düşünmekteyiz.

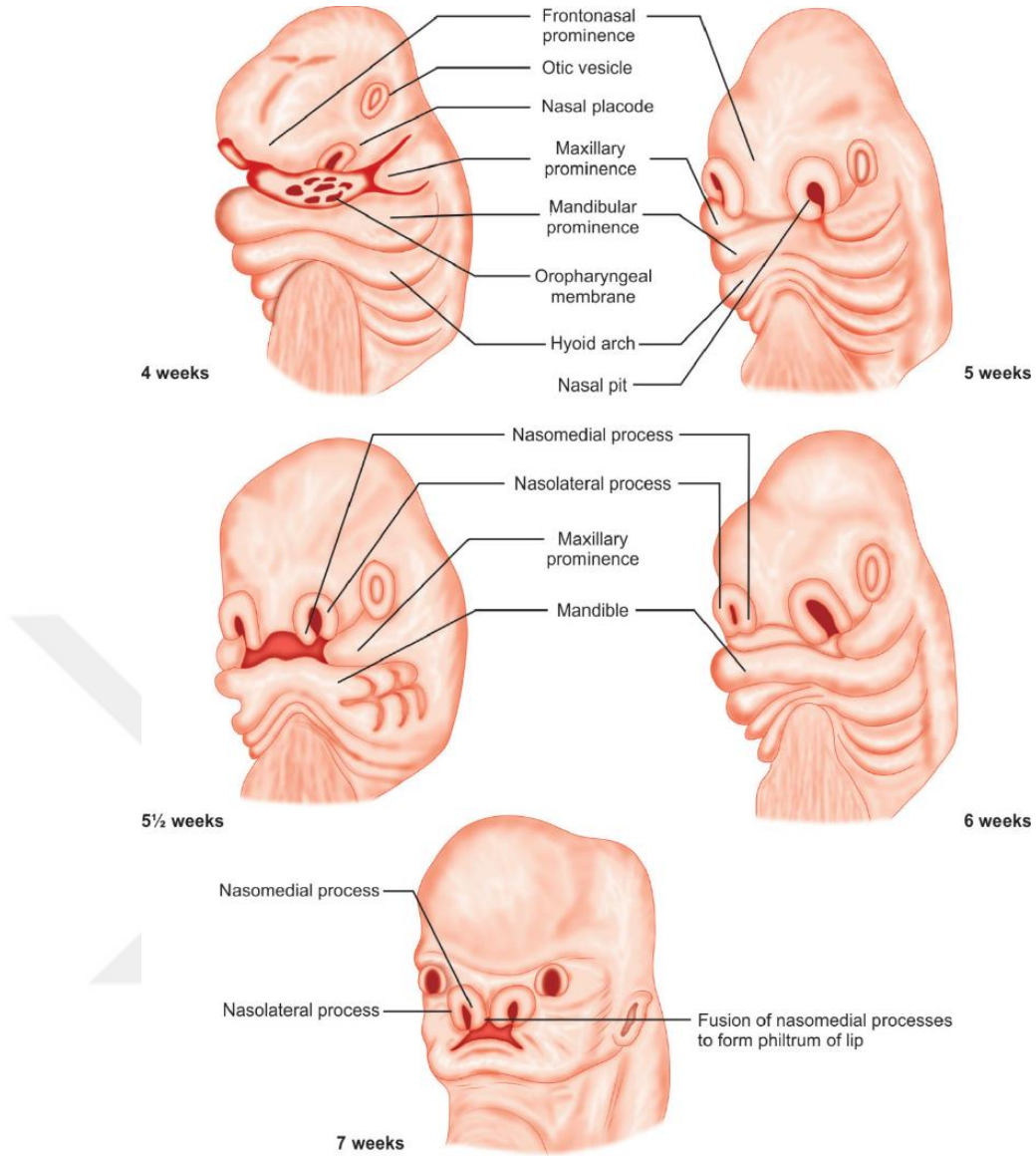
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Burun Embriyolojisi

Yüz oluşumu, dördüncü haftanın başlarında stomodeum çevresinde ortaya çıkar[16, 17]. Stomodeum çevresinde beş tane yüz oluşumu belirginleşir ve bunlar:

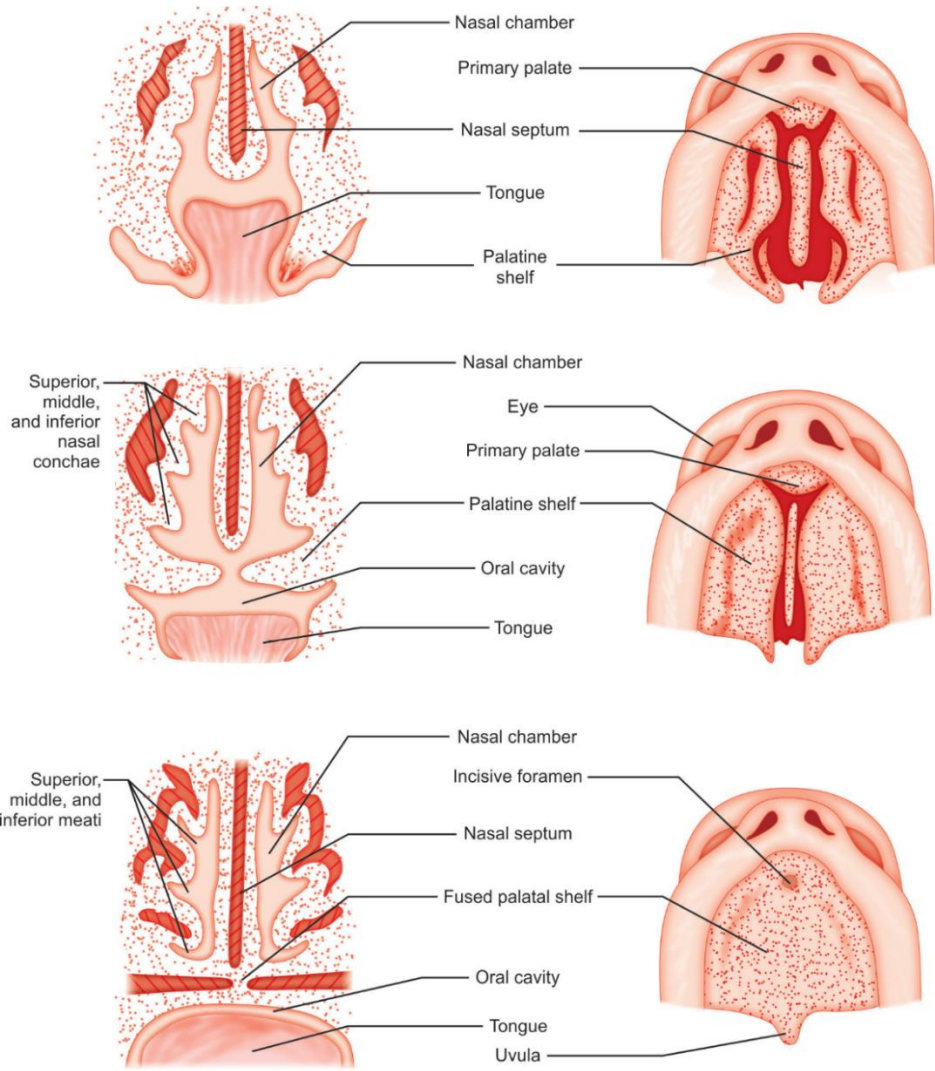
- Frontonazal çıkıntı,
- İki adet maksiller çıkıntı,
- İki adet mandibuler çıkıntıdır[16-19](Şekil 2.1).

Beşinci haftada, nazal plakodların kenarındaki mezenkimler, at nalı şeklinde çoğalarak nazomedial ve nazolateral çıkıntıları oluşturmaktadır. Nazal plakodların çevresindeki mezenkimal dokular çoğalmaya ve kalınlaşmaya devam eder iken plakodların deprese olmasıyla oluşan, nazal pit olarak adlandırılan bu yapılar, anterior nares ve nazal boşlukların öncüleri olan yapıları oluşturmaktadır. Dördüncü ve altıncı haftalar arasında, bilateral maksiller çıkıntılar birbirine doğru ve nazomedial çıkıntılara doğru medial olarak büyürler. Altıncı haftanın sonuna gelindiğinde, nazolateral çıkıntılar maksiller çıkıntılarla birleşmeye başlar ve bu birleşme alanı, nostrillerin lateral sınırını oluşturmaktadır[16, 18, 20](Şekil 2.1).



Şekil 2.1: Burun ve yüzün embriyolojik gelişimi, 4.-7. Haftalar. (Sataloff's Comprehensive Textbook of Otolaryngology: Head and Neck Surgery. Rhinology/Allergy and Immunology'den alınmıştır.)

Gebeliğin dördüncü ve altıncı haftaları arasında frontonazal çıkıntı, kaudale doğru ilerlerken, bilateral maksiller çıkıntılarla birleşerek her iki burun boşluğunu meydana getirmektedir. Bu birleşme, orta hattı oluşturur ve böylece iki ayrı burun boşluğu meydana gelir. Posterior nazal septum, nazofrontal oluşumdan palatal shelflerin birleştiği yere kadar inferiora doğru büyümeye devam eder. Anterior nazal septum, nazomedial oluşumlardan köken alan primer damak oluşumuyla devamlı bir yapı olarak ortaya çıkmaktadır. Primer damak ve palatal shelfler, burun boşluğunu ve nazofarinksi, ağız boşluğu ve orofarinksten ayırmak için aksiyel bir düzlemde birleşir. Bu birleşme, fermuar benzeri bir şekilde anterior ve posteriora doğru uzanarak insisiv foramenin hemen arkasında meydana gelmektedir [20](Şekil 2.2).



Şekil 2.2: Primer damak ve sekonder palatal shelflerin birleşerek, nazal kavitenin ve oral kavitenin ayrılışının şematik görünümü. (Sataloff's Comprehensive Textbook of Otolaryngology: Head and Neck Surgery. Rhinology/Allergy and Immunology'den alınmıştır.)

Dokuzuncu haftada nazomedial çıkıntılar birleşir. Birleşen bu yapılar frontonazal çıkıntının arkasına doğru ilerleyerek nazomedial çıkıntılardan oluşan intermaksiller segmenti oluşturmaktadır. İntermaksiller segment de primer damak, nazal tip, nazal dorsum ve nazal septumu meydana getirmektedir[16].

Gelişimin sonunda, nazal septum nazal kaviteyi ikiye ayırır. Nazal septumun bileşenleri: Kuadrangüler kartilaj, etmoit kemiğin perpendiküler laminası, vomer, maksiller krest, palatal krest ve membranöz septumdur[16, 20].

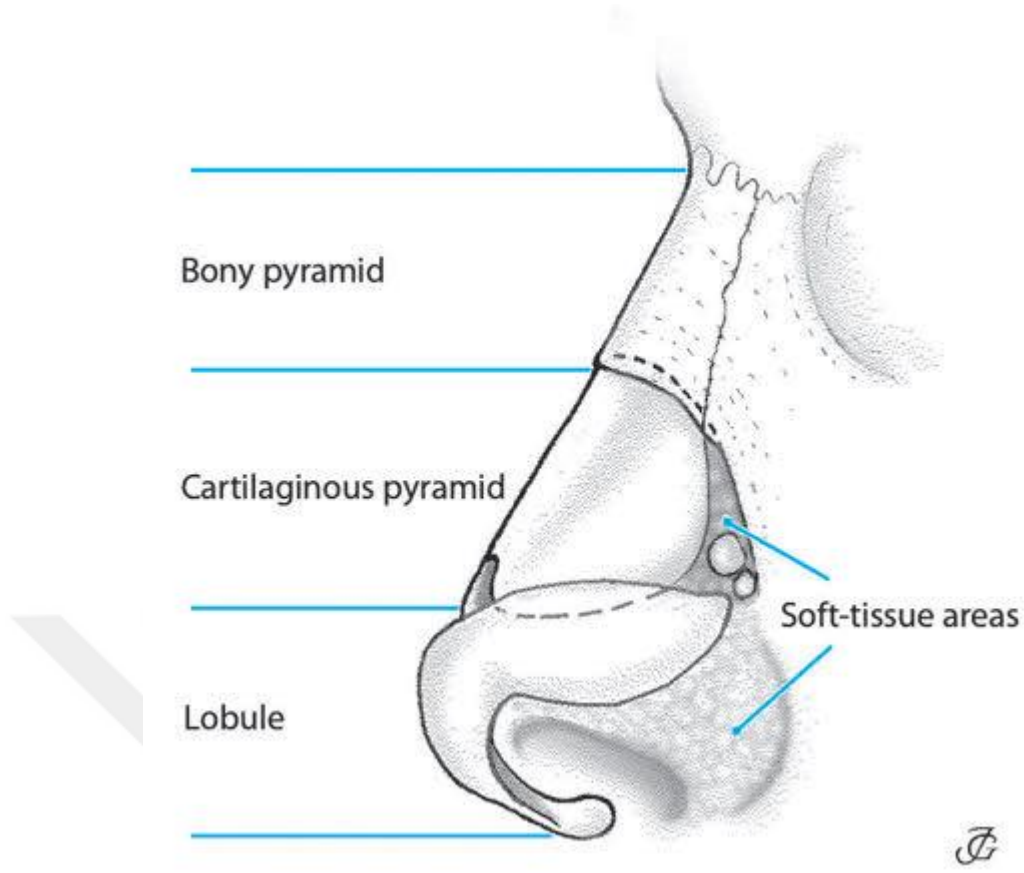
2.2. Burun Anatomisi

Burun kemik ve kıkırdaklardan oluşan, kas ve deri ile örtülü eksternal piramit (dış burun, dış piramit) ve internal burundan oluşan bir organdır. Burun, büyüklüğü ve şekli kişiye ve ırka göre değişmekle birlikte üç yüzlü bir piramite benzetilmektedir. Burnun sağ ve sol yüzleri orta hatta birleşerek dorsum nasiyi oluşturmaktadır. Nazal dorsumun alınla birleşen kısmına radix nasi , inferiorda kalan uç kısmına ise apex nasi denilmektedir. Piramite benzeyen yapının tabanında nares denilen ovoid burun delikleri bulunmaktadır. Burnun yan yüzlerinde naresleri çevreleyen kısımları ise alae nasi olarak adlandırılmaktadır[19, 21, 22].

2.2.1. Eksternal Piramit

Eksternal piramit dört kısımdan oluşmaktadır. Bunlar: Kemik piramit, kıkırdak piramit, lobül ve yumuşak doku içeren alanlardır (Şekil 2.3). Kemik piramit, kıkırdak piramit ve lobül, eksternal piramitin yaklaşık yüzde altmış beşini oluşturmaktadır. Eksternal piramitte cilt, cilt altı bağ dokusu ve kas lifleri de bulunmaktadır. Bu yapıların kalınlığı bireysel olarak değişkenlik göstermektedir[19, 23].

Burun cilt altı tabakası; yüzeysel adipoz tabaka, fibromusküler tabaka, derin adipoz tabaka ve periosteal tabaka olmak üzere dört katmandan oluşmaktadır. Yüzeysel adipoz tabaka, dermisle doğrudan ilişkilidir. Fibromusküler tabaka, nazal SMAS (Subkutanöz Muskulo-Aponörotik Sistem)'i içermektedir. Derin adipoz tabaka, SMAS'ın derinlerinde yer alır ve nörovasküler sistemi içermektedir. En derin katman ise periosteum ve perikondriumdur[23, 24].



Şekil 2.3: Eksternal piramitin kısımları: kemik piramit, kıkırdak piramit, lobül ve yumuşak doku içeren alanlar. (Huizing, E.H. and J.A.M.d. Groot, Functional Reconstructive Nasal Surgery'den alınmıştır.)

2.2.1.1. Kemik Piramit

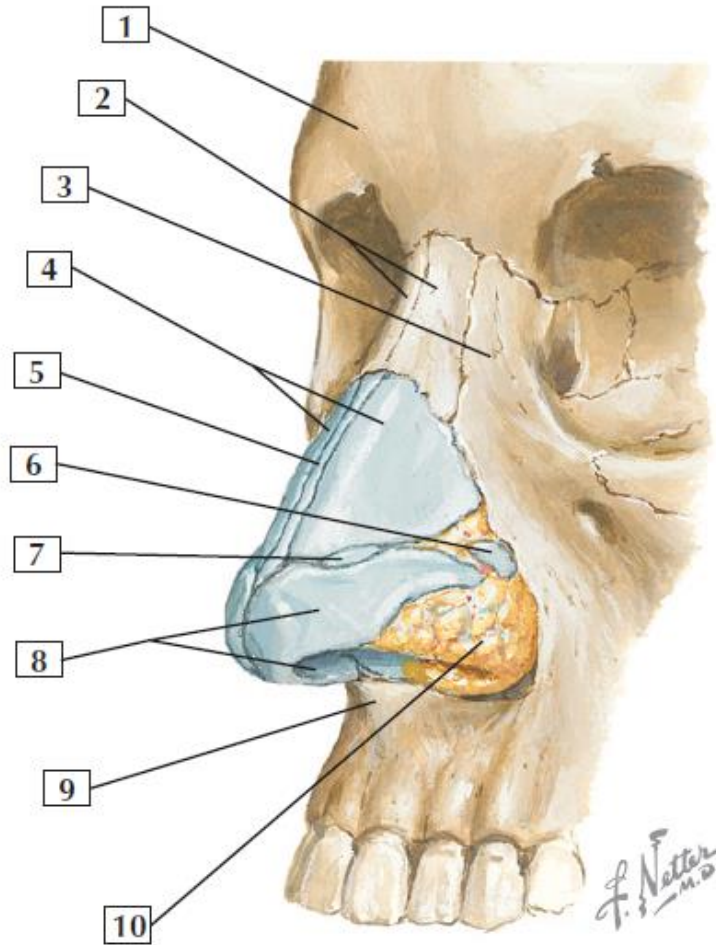
Kemik piramit; nazal kemikler, frontal kemiğin nazal çıkıntısı ve maksillanın iki frontal çıkıntısından oluşmaktadır. Bu kemikler önde apertura piriformis denilen açıklığı oluşturmaktadır. Bu yapılar kranialde kalın ve daren, kaudalde ince ve geniş bir yapı sergilemektedir.

2.2.1.2. Kıkırdak Piramit

Kıkırdak piramit başlıca üç kıkırdaktan oluşmaktadır. Bunlardan biri tek olan cartilago septi nasi, iki adet olan cartilago alaris majör (alar kıkırdak ,alt lateral kıkırdak, lobüler kıkırdak)'dür (Şekil 2.4). Bu kıkırdaklar apertura piriformisin kenarlarına tutunmaktadırlar. Sayı ve şekilleri kişiye göre değişebilen aksesuar kıkırdaklar da bulunabilmektedir[22]. Bazı kaynaklar septolateral kıkırdak yapısını,

septal kıkırdak ve üst lateral kıkırdak (triangüler kıkırdak) olarak da adlandırmaktadır[25].

Nazal kemikler ve septolateral kıkırdakların birleştiği yer K noktası olarak adlandırılmaktadır. Kıkırdak çatı T şeklinde bir yapıdır ve açısı üst lateral kıkırdağın alt kenarında 15 derece iken, K noktasında 90 dereceye kadar değişmektedir[19].



Şekil 2.4: Burun yapılarının anterolateral açıdan görünümü. 1. Frontal Kemik, 2. Nazal Kemik, 3. Maksillanın Frontal Çıkıntısı, 4. Üst Lateral Kıkırdak, 5. Septal Kıkırdak, 6. Minör Alar Kıkırdak, 7. Aksesuar Septal Kıkırdak, 8. Alar Kıkırdak, 9. Anterior Nazal Spine, 10. Alar Fibroadipöz Doku. (Norton, Neil S - Netter's Advanced Head and Neck Flash Cards-Elsevier Science Health Science'dan alınmıştır.)

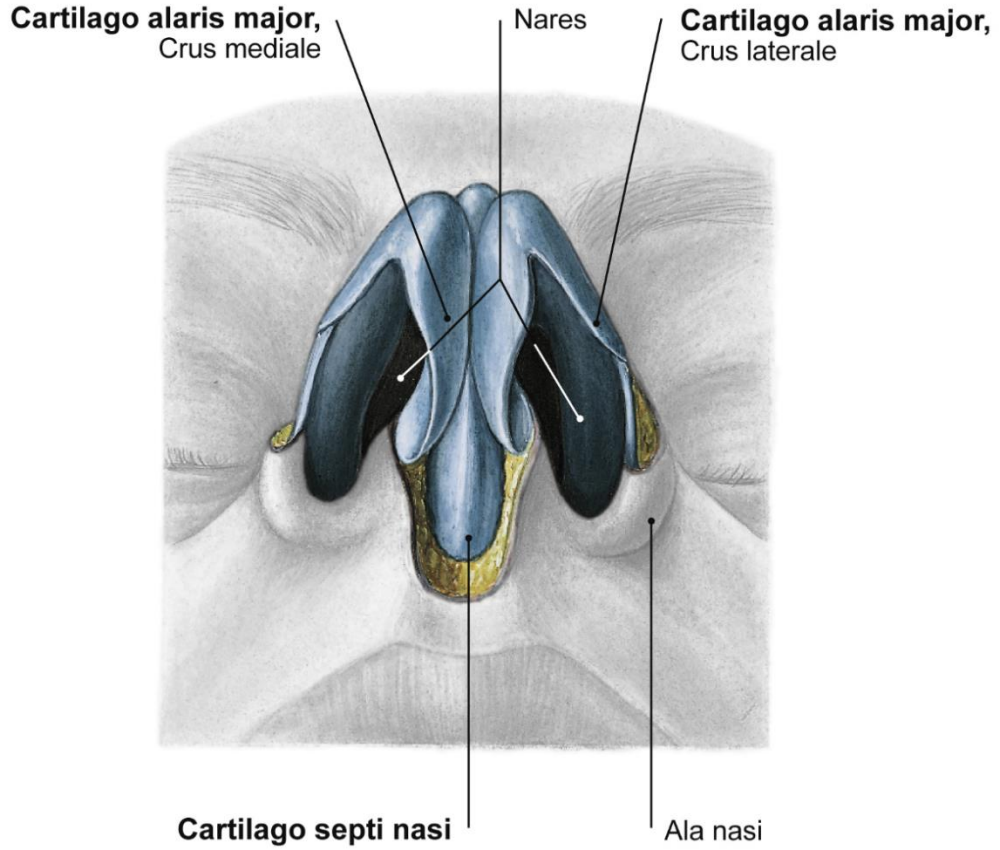
Septal kıkırdak, tabanı anterior nazal spine, premaksilla ve vomerden oluşan kemik yapının üzerine tutunmaktadır. Membranöz septum, nazal septumun en kaudal kısmını oluşturmaktadır ve septal kıkırdak kolumellaya bu yapı aracılığıyla

bağlanıp septal kıkırdığın hareketli kenarını oluşturmaktadır. Üst lateral kıkırdak, kranialde nazal kemiklerin kaudal kenarının altına sıkıca bağlanmaktadır. Medialde mukozayla kaplı, posteriordaysa yumuşak doku içeren alanla ilişkilidir. Üst lateral kıkırdığın kaudal kenarı serbesttir ve vestibül içerisine girmektedir. Lateral kenarı ciltle örtülüdür ve kaudal kenarının üçte biri genellikle 160-180 derece rotasyon yapmaktadır. Üst lateral kıkırdığın kaudal kenarı inspiyum ve ekspiyumla hareket ederek valf işlevi görmektedir[19, 25].

2.2.1.3. Lobül

Lobül, kıkırdak piramitin hareketli alt üçte birlik kısmını oluşturmaktadır. İki adet alar kıkırdak, kas lifleri, cilt altı bağ ve adipoz doku, sebase glandlar ve deriden meydana gelmektedir. Lobül önemli yapıları içermektedir, bunlar: Apeks nasi, ala nasi, kolumella, nares ve vestibüldür[19].

Alar kıkırdaklar, lobülün anatomik şeklini destekleyen at nalı şeklinde kıkırdaklardır. Burun ucunun, alanın, kolumellanın konumlanışını, nares ve vestibülün konfigürasyonunu belirlemektedirler[19, 25]. Alar kıkırdaklar, medial krus ve lateral krus olmak üzere iki anatomik yapıya ayrılmaktadırlar. Naresleri içten sınırlayan bölümüne, crus mediale; dıştan sınırlayan bölümüneyse krus laterale adı verilmektedir(Şekil 2.5). Krus medialeler, süperiorda septal kıkırdığın alt kenarına tutunurken, orta hatta birbirlerine bağ dokusuyla tutunmaktadırlar. Krus lateraleler, esas olarak alayı destekleyen yapılardır ve posteriorda maksillanın frontal çıkıntısının ön kenarına sağlam bir bağ dokusuyla tutunmaktadırlar. Bu bağ dokusu içerisinde, cartilagine alares minores (minör alar kıkırdak) olarak adlandırılan 3-4 adet kıkırdak bulunmaktadır[21].



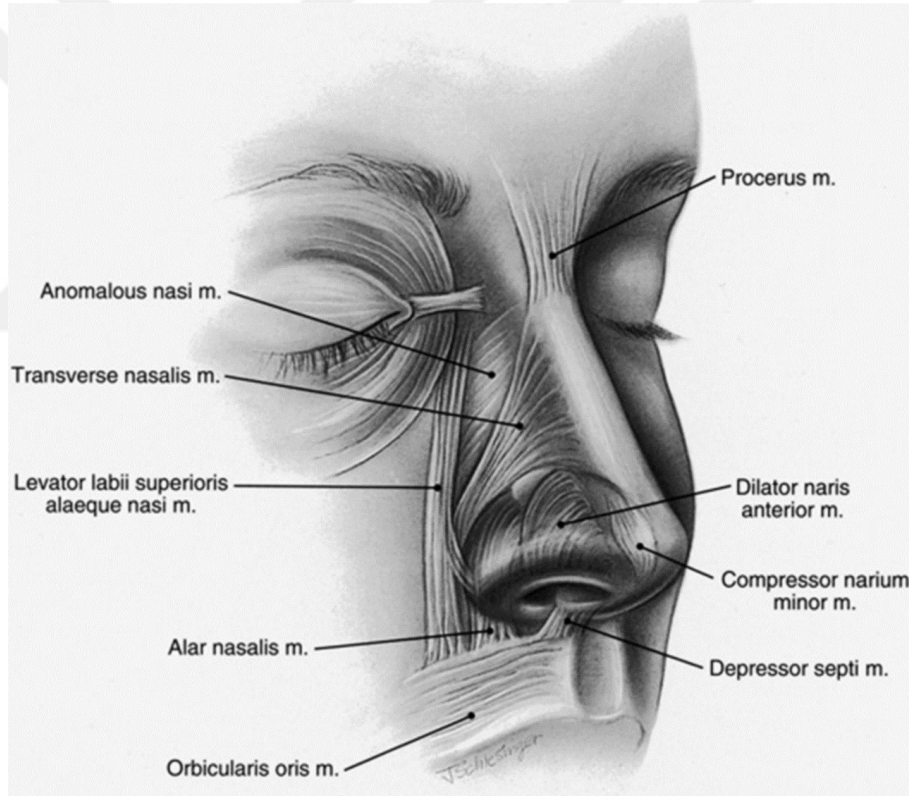
Şekil 2.5: Alar kıkırdaklar ve nareslerin alttan görünümü. (Sobotta Atlas of Anatomy, Volume 3.'ten alınmıştır.)

2.2.1.4. Yumuşak Doku İçeren Alanlar

Eksternal piramitin dört tane yumuşak doku içeren bölgesi bulunmaktadır. Bunlar: Paraseptal yumuşak doku alanı, lateral yumuşak doku alanı, alar yumuşak doku alanı ve kaudal lobüler çentiktir. Paraseptal yumuşak doku alanı, septal kıkırdakla üst lateral kıkırdağın medial kenarının üçte birlik kısmı arasında kalan gevşek bağ dokusu ile kaplı bölgedir. İnspiryum sırasında üst lateral kıkırdağın alt parçasının içeri hareketine izin vermektedir. Lateral yumuşak doku alanı, üst lateral kıkırdağın lateral kenarıyla apertura piriformisin lateral kenarı arasında kalan yumuşak doku alanıdır. Üst lateral kıkırdağın içeri ve dışarı hareketine izin vermektedir. Alar yumuşak doku alanı, alar kıkırdağın lateral krusunun altında kalan alanın en dorsal ve kaudal kısmıdır. Kaudal lobüler çentik ise alar kıkırdağın lateral krusunun alt kenarının medialinde bulunmaktadır[19].

2.2.1.5. Burun Kasları

Burun kasları, birbiri üzerinde bulunan iki tabaka olarak düzenlenmektedir. Kaslar fonksiyonlarına göre depresör, elevatör, kompresör ve dilatör olarak sınıflandırılmaktadır ve tamamı fasiyal sinir tarafından uyarılmaktadır. Elevatör kaslar, burnu kısaltıp naresleri genişletmektedirler. Bunlar; procerus, levator labii superioris alaeque nasi ve anomalous nasidir. Depresör kaslar, alaris nasi ve depressor septi nasi olup bu kaslar burnu uzatıp naresleri genişletmektedirler. Kompresör grup kaslar; transvers nasalis ve compressor narium minordür ve burnu uzatıp naresleri daraltmaktadırlar. Dilatör grupta dilator nares anterior bulunur ve bu kasın tek işlevi naresleri genişletmektir[23-26](Şekil 2.6).



Şekil 2.6: Burun kaslarının şematik görünümü. (Patel, R.G., Nasal Anatomy and Function. Facial Plast Surg, 2017. 33(1): p. 3-8.'den alınmıştır.)

2.2.2. İnternal Burun

İnternal burun; anatomik, embriyolojik ve fizyolojik olarak iki nazal kavite, her iki tarafta olmak üzere üç meatus, her iki tarafta nares, valf alanı (internal

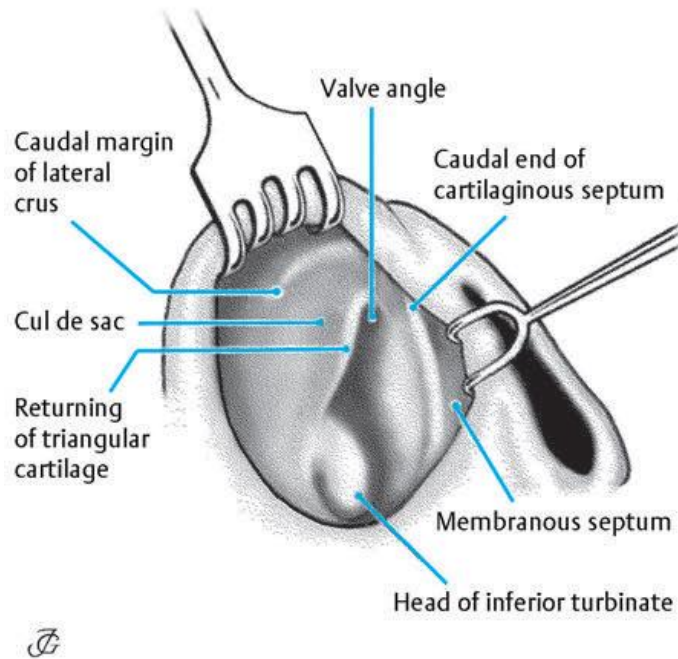
ostium) ve koana olmak üzere üç burun açıklığından oluşmaktadır. Naresler aracılığıyla dış ortamlarla, koanayla ise farinksle bağlantı kurmaktadır[19-21].

2.2.2.1. Nares (Nostril, Dış Ostium, Burun Deliği)

Nares; alar rim, kolumella lateral kenarı, alar kıkırdağın medial krusunun ucu ve nostril tabanından oluşmaktadır. Şekli, beyaz erişkinlerde hafif çapraz ve eliptik iken, yenidoğan ve pediatrik popülasyonda yuvarlaktır[19].

2.2.2.2. Vestibül

Nazal vestibül, nareslerin nazal kaviteye giriş noktasıdır ve lobülün deriyle kaplı iç kısmıdır. Sınırlarını medialde alar kıkırdağın medial krusuyla birlikte kolumella, membranöz septum ve septal kıkırdağın kaudal kısmını örten cilt dokusu oluşturmaktadır. Lateralde sınırlarını, alar kıkırdağın lateral krusu ve cul de sac (infundibulum) oluşturmaktadır. Cul de sac, lateralde alar kıkırdağın lateral krusu, medialde üst lateral kıkırdağın kaudal ucu tarafından sınırlanmaktadır[23, 27, 28](Şekil 2.7).



Şekil 2.7: Vestibül ve valf alanı. (Huizing, E.H. and J.A.M.d. Groot, Functional Reconstructive Nasal Surgery'den alınmıştır.)

2.2.2.3. Valf Alanı (İnternal Ostium)

Nazal kaviteye hava girişine izin veren üçgen şeklinde bir alandır. Burnun en dar kısmı olduğu için solunuma direnci en çok gösteren bölgedir. Nazal valv genel bir ifadedir ve internal, eksternal olmak üzere iki bölümde incelenmektedir. İnternal nazal valvin sınırlarını, medialde septal kıkırdak, lateralde üst lateral kıkırdağın alt kenarı, fibroadipoz doku ve alt konka başı, kaudalde apertura piriformisin ciltle örtülü nazal taban kısmı oluşturmaktadır. İdeal açısı 10-15 derecedir. Eksternal nazal valv, vestibül içerisindeki havanın geçiş yoludur ve sınırlarını, medialde nazal septum, lateralde alar rim (alar kıkırdağın lateral krusu, aksesuar kıkırdak ve fibroadipoz doku), inferiorda nostril tabanı oluşturmaktadır[23, 24].

2.2.2.4. Septum Nasi

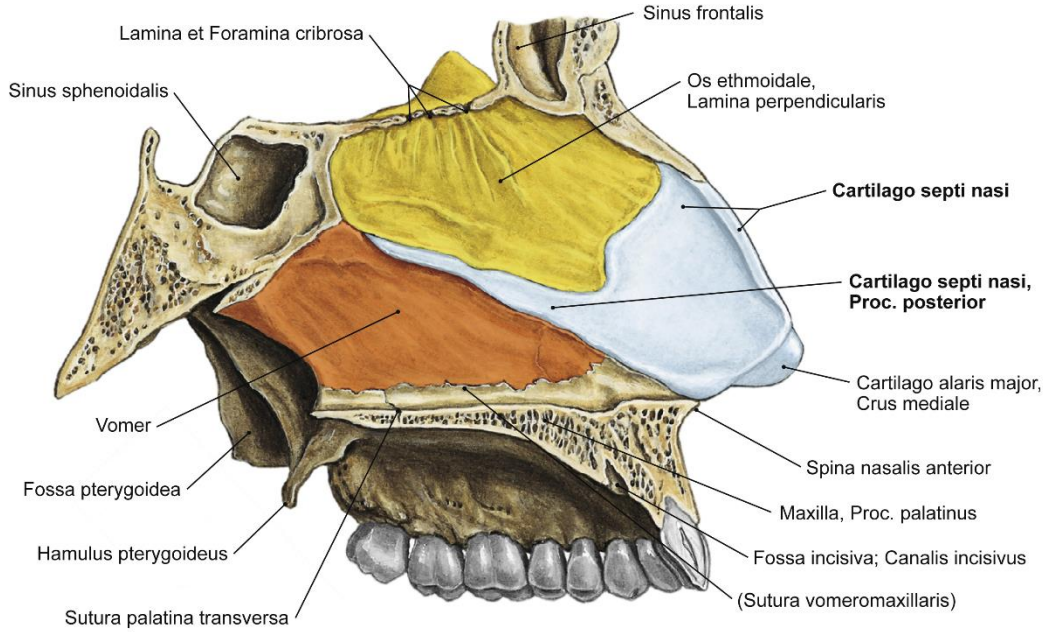
Solunum sisteminin girişini oluşturan burun açıklığının girişini, sağ ve sol olmak üzere ikiye ayıran yapıya septum nasi adı verilmektedir. Septum nasi; kemik, kıkırdak ve membranöz septum olmak üzere üç bölümde incelenmektedir[21, 25].

Membranöz septum, nazal septumun en kaudal kısmıdır ve alar kartilajların medial kruslarıyla septal kartilaj arasında yer almaktadır. Kemik ve kıkırdak doku içermemektedir.

Kıkırdak septumu, cartilago septi nasi oluşturmaktadır ve önde membranöz septuma, arkada vomer ve etmoit kemiğin lamina perpendikularisine kadar uzanmaktadır. Üstte, üst lateral kartilajlara, altta ise maksillanın nazal krestine kollajen liflerle bağlıdır. Posteriosüperiorda, nazal kemiklerin altına birkaç milimetre ilerlemektedir ve bu bölgede nazal kemiklere tutunmaktadır. Kıkırdak septum, önde ve santralde ince iken, arkada ve üstte kalındır[29].

Kemik septum, posteriorda bulunur ve anterosüperiorunu etmoit kemiğin lamina perpendikularisi, postero-inferiorunu vomer oluşturmaktadır. Etmoit kemiğin lamina perpendikularisi üstte etmoit kemiğin lamina kribrozası ile birleşir ve ön-üstte frontal ve nazal kemikle, posteriorda sfenoid krestle, arka altta vomerle, ön altta septal kıkırdakla eklem yapmaktadır. Vomer, kemik septumun arka alt parçasını oluşturmaktadır ve üstte sfenoid kemiğin rostrumuna uzanırken alt kenarı septumun posterior serbest kenarını oluşturmaktadır. Vomer inferiorda maksilla ve palatin

kemiklerin oluşturduğu nazal krsta ile , anterosüperiorda etmoit kemiğin lamina perpendikularisi, anteroinferiorda septal kıkırdakla eklem yapmaktadır[19, 25, 28, 29](Şekil 2.8).

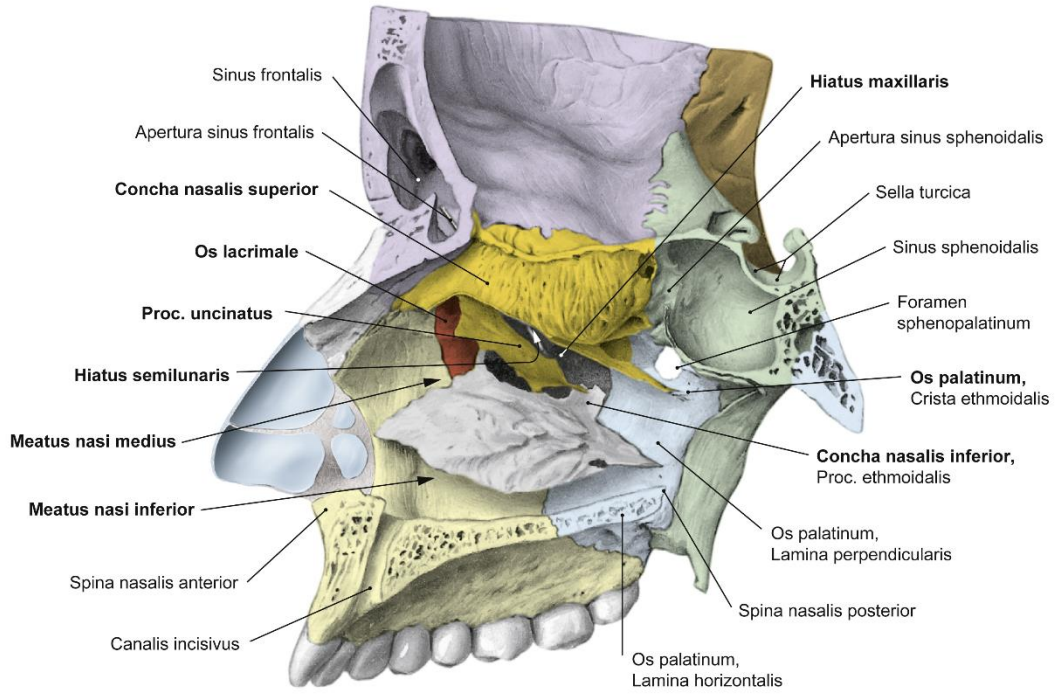


Şekil 2.8: Septum Nasi'nin sağ taraftan sagittal planda görünümü. (Sobotta Atlas of Anatomy, Volume 3.'ten alınmıştır.)

2.2.2.5. Lateral Nazal Duvar

Lateral nazal duvar, nazal kavitenin en geniş ve en kompleks duvarıdır[24]. Lateral nazal duvarın kemik iskeletini; maxilla, sfenoid kemiğin pterygoid çıkıntısının lamina medialis, palatin kemiğin perpendiküler laminası, alt konka, orta konka, üst konka ve lakrimal kemiğin iç yüzü oluşturmaktadır[21](Şekil 2.9). Lateral nazal duvarın ön bölümünde, üst lateral kıkırdak ve alar kıkırdağın lateral krusu bulunmaktadır. Lateral nazal duvarda, alt konka, orta konka ve üst konka dışında bazen suprema konka da bulunabilmektedir[20, 21].

Nazal kavitenin her iki yanı konkalarla; alt, orta ve üst meatuslara ayrılmaktadır. Alt meatus, en genişleri olup buraya nazolakrimal duktus açılmaktadır. Orta meatus ise paranasal sinsülerin havalanması açısından anahtar bölgedir[29].



Şekil 2.9: Lateral nazal duvardaki kemik yapıların orta konka olmadan görünümü. (Sobotta Atlas of Anatomy, Volume 3.'ten alınmıştır.)

2.2.3. Burnun Kanlanması

Burun yapıları, hem internal karotis arter hem de eksternal karotis arterden kanlanmaktadır[28]. Septumun anteriorunu, etmoid kemik ve eksternal piramitin büyük kısmını, karotis internanın oftalmik arter dalı beslemektedir. Septumun alt kısmını, konkaları, damak, paranasal sinüsleri, üst dudak, vestibül ve kolumellayı karotis eksternanın dalı olan maksiller arter ve fasiyal arter beslemektedir[19, 24].

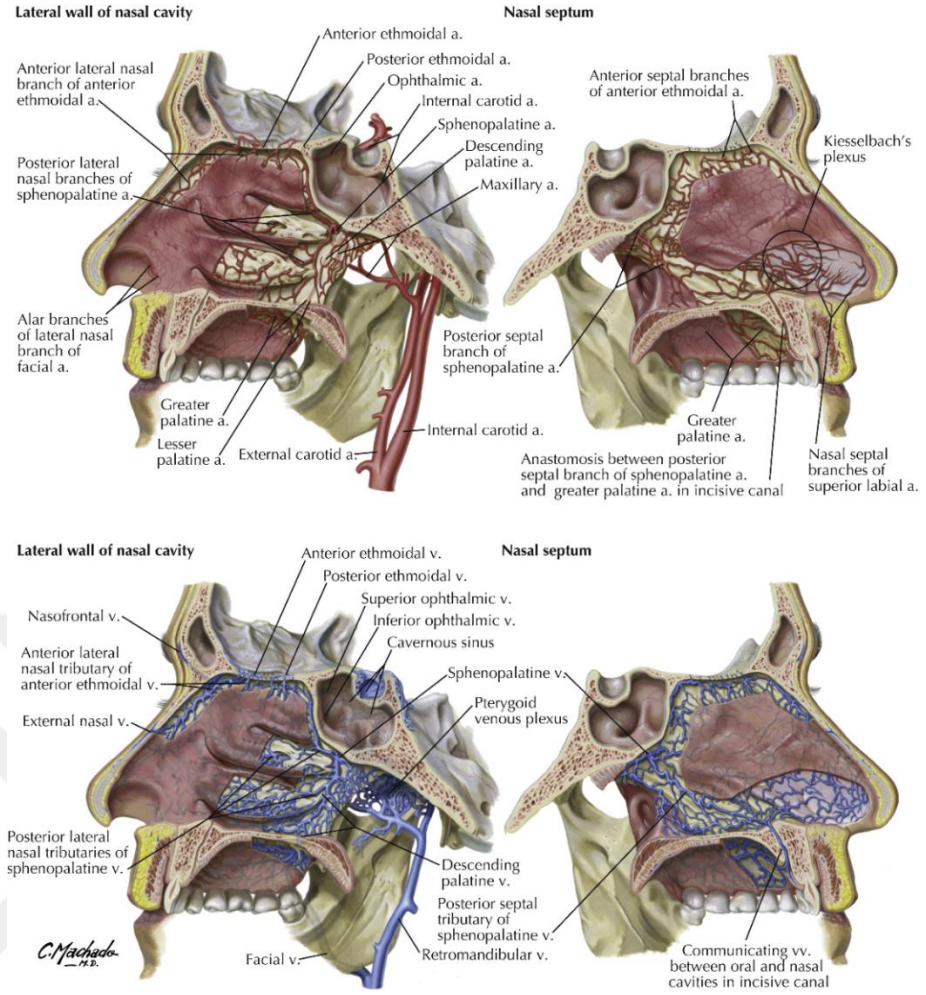
2.2.3.1. Eksternal Piramitin Kanlanması

Eksternal piramit kanlanması, esas olarak karotis eksternanın dalı olan fasiyal arterden sağlanmaktadır. Nazal dorsumun alt kısmını, karotis internanın dalı olan oftalmik arterin dorsal nazal dalı kanlandırmaktadır. Fasiyal arter, seyri sırasında ağız köşesinin hemen lateralinde iki dala ayrılmaktadır ve süperior labial arter üst dudaka doğru ilerleyerek orta hatta kolumella ve lobülü besleyen kolumellar arter dalını vermektedir. Ardından kolumellar arter, angüler arterin süperior dalıyla anastomoz yapmaktadır[27, 29].

2.2.3.2. Septum Nasi'nin Kanlanması

Septum nasi, hem karotis interna hem de karotis eksterna tarafından beslenmektedir. Septumu besleyen arterler (Şekil 2.10):

- Anterior etmoid arter: Septumun süperior-anteriorunu beslemektedir. (Oftalmik arter - İCA)
- Posterior etmoid arter: Septumun süperior-posteriorunu beslemektedir. (Oftalmik arter - İCA)
- Süperior labial arter: Septumun inferior-anteriorunu beslemektedir. (İnternal maksiller Arter - ECA)
- Sfenopalatin arter: : Septumun inferior-posteriorunu beslemektedir. (İnternal maksiller Arter - ECA)



Şekil 2.10: Nazal kavite ve lateral nazal duvarı besleyen arterler ve bu bölgeleri drene eden venler. (Netter Atlas of Human Anatomy: Classic Regional Anatomy Approach' dan alınmıştır.)

Fasiyal arterin süperior labial dalı da septumun anteriorunun beslenmesine katkıda bulunmaktadır. Little bölgesi, septumun anteriorunda bulunan, septumu besleyen arterlerin pleksus oluşturduğu bir alandır. Bu pleksusa, Kisselbach pleksusu adı verilmektedir ve epistaksis olgularında göz ardı edilmemesi gereken önemli bir bölgedir[19, 20, 28, 29].

2.2.3.3. Lateral Nazal Duvar ve Konkaların Kanlanması

Lateral nazal duvar ve konkaların kanlanması da septum kanlanmasına benzerlik göstermektedir. Anterior etmoit arter, konka başlarını ve anterior etmoit hücreleri; posterior etmoit arter, orta konka ve posterior etmoit hücreleri;

sfenopalatin arter, konkalar ve nazal tabanı; süperior labial arter ise vestibülü beslemektedir[19](Şekil 2.10).

Lateral nazal duvar ve septum nasinin venöz drenajı, arterlere eşlik etmektedir. Sfenopalatin sistemin venöz drenajı, pterigoid pleksusa doğrudur. Pterigoid pleksustan da venöz akım, fasiyal ven, maksiller ven veya kavernöz sinüse doğrudur. Etmoit venler de oftalmik venler aracılığıyla kavernöz sinüsle ilişkilidir. Ayrıca, foramen çekum vasıtasıyla süperior sagital sinüsle direkt bağlantı da anterior etmoit venler aracılığıyla mümkün olabilmektedir[21, 22, 29](Şekil 2.10). Bu nedenle rinolojik cerrahi işlemlerden sonra kavernöz sinüs trombozu, menenjit gibi istenmeyen komplikasyonlar görülebilmektedir[30, 31].

2.2.4. Burnun Lenfatik Drenajı

Nazal kavitenin ön 1/3'ünün lenfatik drenajı, burun cildindeki lenfatik yapılarla birleşmektedir ve submandibuler, submental lenf nodlarına drene olmaktadır. Arka 2/3 ve paranasal sinüslerin drenajı, retrofaringeal lenf nodlarına, buradan da üst derin juguler lenf nodlarına doğru olmaktadır[21, 25, 29].

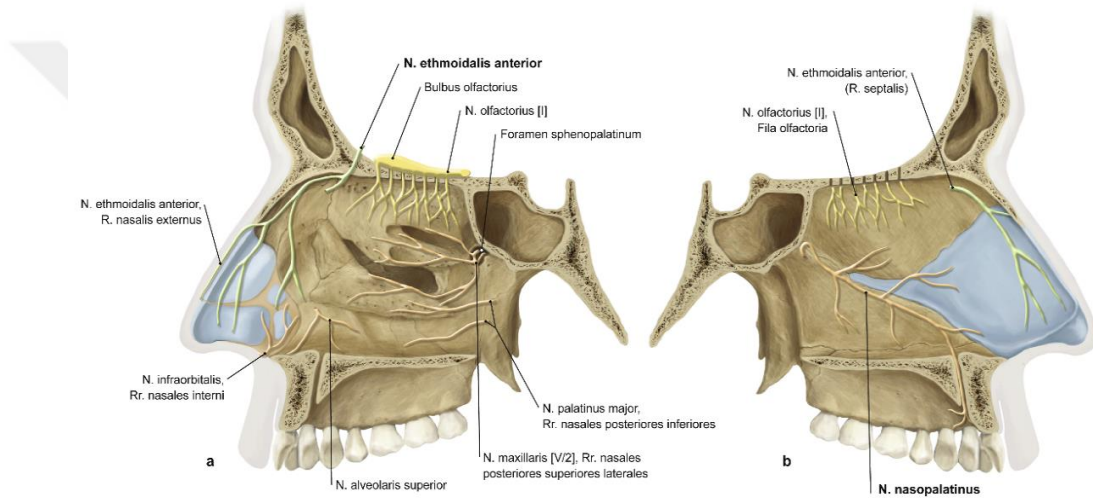
2.2.5. Burnun Sinirleri

Burun; duyu, motor, sempatik ve parasempatik sinirler aracılığıyla innerve olmaktadır. Eksternal piramit ve nazal kavitenin duyusunu trigemial sinir sağlamaktadır. Burun kaslarının innervasyonu ise fasiyal sinirin bukkal ve zigomatik dallarından olmaktadır[19].

Burun mukozasının genel duyusunu, n. nasociliaris(n.ophtalmicus), n. alveolaris anterior'lardan gelen dallar (n. maxillaris), n. canalis pterygoidei (Vidian sinir), n. nasopalatinus, n. palatinus anterior ve n. pterygopalatinus'un r. nasalis'leri almaktadır. N. nasociliaris (n. ophtalmicus), burun bölmesi ve lateral nazal duvarın ön bölümünün genel duyusunu almakta iken n. alveolaris anterior'un dalları alt konka ve alt meatusun genel duyusunu almaktadır. Vidian sinir ve n. canalis pterygopalatinus'tan gelen dallar burun bölmesi ve üst konkanın arka üst kısmının genel duyusunu almaktadır. N. nasopalatinus, burun bölmesinin orta kısmını, n.

palatinus anterior, orta ve alt konkadan gelen duyuyu almaktadır. N. olfactorius, regio olfactoria'da dağılır ve koku duyusunu almaktan sorumludur[21, 22](Şekil 2.11).

N. supraorbitalis, frontal sinüsü; n. etmoidalis anterior ve posterior, pterygopalatin gangliyondan gelen orbital dallar etmoid sinüsleri; n. etmoidalis posterior ve pterygopalatin gangliyondan gelen orbital dallar sfenoid sinüsü; n. infraorbitalis, n. alveolaris süperior anterior, medii ve posterior maksiller sinüsü innerve etmektedir[21].



Şekil 2.11: Nazal septum ve lateral nazal duvarın innervasyonu. (Sobotta Atlas of Anatomy, Volume 3.'ten alınmıştır.)

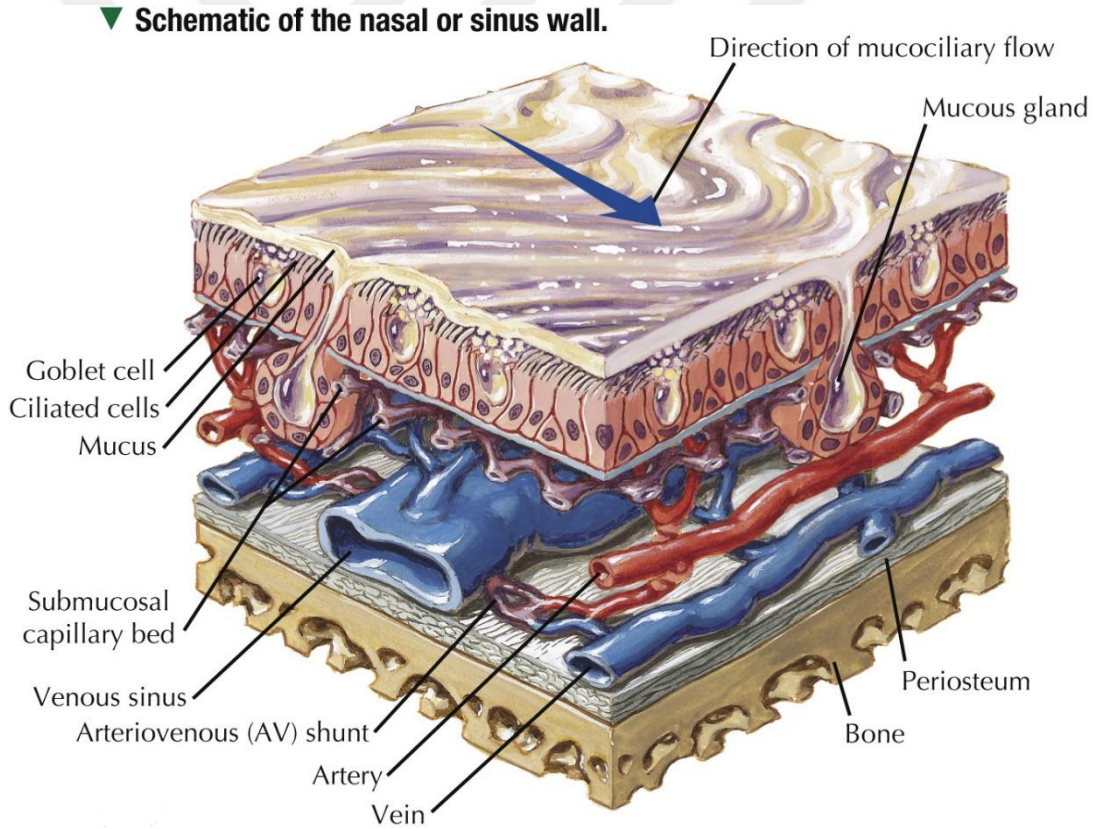
2.3. Burun Histolojisi

Nazal kavite ve paranasal sinüslerin mukozasını büyük oranda solunum yolu epteli oluşturmaktadır. Sınırlı miktarda, nares, nazal vestibül ve nazofarinks geçiş bölgesinde çok katlı yassı epteli bulunmaktadır[32].

Nazal kavite yüzey alanı, mukoza ile kaplanmış kemik trabeküllerden oluşan konkalar tarafından arttırılmaktadır. Mukoza, yalancı çok katlı siliyalı kolumnar epitelle döşelidir. Solunum epitelinin, üç tip hücre oluşturmaktadır. Bunlar; bazal hücreler, silier hücreler ve goblet hücreleridir[33].

Mukoza bol miktarda mukus salgılayan goblet hücrelerine sahiptir. Seromüköz bezler, alttaki lamina propriaya doğru uzanmaktadır. Lamina propriayı;

venöz sinüsler, arteriyovenöz anastomozlar ve kapillerlerden oluşan geniş, kıvrımlı trabeküler yapılar oluşturmaktadır. Burun mukozasının belirli bölgelerinde, yüzeyel olarak yerleşim gösteren venöz sinüsler, erektil özellik göstermektedir ve ısı alışverişi yoluyla solunan havayı ısıtmaktadır. Goblet hücreleri ve seromüköz bezler tarafından üretilen mukusun yüzeyel tabakası, yabancı partikülleri hapsedmektedir ve yüzeyel mukus tabakası ve hapsedilen yabancı partiküller, silialar tarafından sürekli hareket ettirilmektedir. Mukosiliyer klirens olarak bilinen bu süreç, partiküllü maddeleri nazofarenkse doğru süpürmektedir ve bu sekresyonlar yutulmaktadır veya ekspektore edilmektedir. Bazal hücreler, dökülen diğer epitel hücrelerinin yerini sürekli olarak alan yedek hücreler olarak görev yapmaktadır[33](Şekil 2.12).



Şekil 2.12: Nazal kavite histolojisinin şematik görünümü. (Netter's Essential Histology'den alınmıştır.)

2.4. Burun Fizyolojisi

Burunun en önemli görevi, canlılığın olmazsa olmazı oksijenin, dış ortamdan vücuda girişini sağlamaktır. Burun, solunum sisteminin giriş kapısıdır ve burnun

solunum dışında; koku alma, alınan havanın filtrasyonu, hava yolu direncinin sağlanması, konuşma, yüz ifadesi ve güzelliği gibi başka önemli fonksiyonları da bulunmaktadır[19].

2.4.1. Solunum

Nazal kavite, inspirasyon ve ekspirasyon havasının geçişi için rijit yapıda bir pasajdır ve bu yapı, derin ispirasyon ve ekspirasyon sırasında oluşan negatif basınç etkisiyle pasaj duvarlarının kollabe olmasını engellemektedir[32]. Nazal kavite, solunum esnasında havanın hızlanmasını, türbülansını, klimatizasyonunu sağlamaktadır ve immünitinin ilk basamağını oluşturmaktadır[19].

İstirahat halinde tek bir inspiyumla alınan hava miktarı yaklaşık 500 ml'dir ve bu da günlük 12000 litre hava ihtiyacını temsil etmektedir. Hava akımının hızı, inspiyumun derinliğine bağlı olarak değişmekle birlikte, normal bir inspiyumda burun girişinde yaklaşık 2-3 m/s'dir ve valf alanında bu hız 12-18m/s'ye kadar çıkmaktadır[19].

Nazal kaviteler, toplam hava yolu direncinin önemli bir kısmını oluşturur ve bu oranın %30 - %60 arasında olduğu tahmin edilmektedir[32]. Bu direncin önemli bir kısmına konkalar ve özellikle valf alanı neden olmaktadır[19].

Burnun girişindeki fizyolojik bir darlık olan valf alanı, inspiyumla alınan havanın hızında, Bernoulli etkisiyle belirgin bir artışa sebep olmaktadır. Reynould sayısı geçildiği zaman laminar hava akımının dış katmanları, türbülant hale geçmektedir. Bu durum, inspiyumla alınan havanın mukoza ile daha etkin temas kurmasını sağlamaktadır[19].

Nares, koanadan görece daha küçük anatomik yapıya sahiptir. Ayrıca, inferiora açılması nedeniyle ispirasyonla alınan hava, öncelikle nazal kavitenin üst tarafına yönelmektedir. Ardından inspiyumla alınan hava, orta konka medialinden geçerek olfaktör fossaya kadar çıktıktan sonra aşağı ve geriye doğru yönelmektedir. İspirasyonda, alt meatus ve üst meatusdan hava geçişi çok az olmaktadır. Bu ana hava akımı, nazal septuma yakın seyretmektedir ve bu sayede kontamine ve kuru hava meatuslara girmemektedir. Ekspirasyon havasında ise hava akımı laminar tiptir

ve hava nazal kavite boyunca daha kaudalde ilerleyerek alt burun pasajını takip etmektedir[17, 19, 32].

2.4.2. Klimatizasyon

Burun, özellikle de mukozasının diğer önemli fonksiyonlarından biri inspirasyonla alınan havanın vücut sıcaklığına uygun hale getirilmesi ve nemlendirilmesidir[20, 29]. Isıtma fonksiyonu, ısıнын konveksiyon yoluyla, konkalardan inspire edilen havaya aktarılmasıyla olmaktadır. Konkaların kanlanmasının posteriordan anteriora olması, inspirasyonla alınan havanın ise anteriordan posteriora doğru hareket etmesi, solunan havanın daha etkin bir şekilde ısıtılmasını sağlamaktadır[29]. Ayrıca, valf bölgesi de burundaki hava akımının laminardan akımdan türbülana dönüştürerek ısı ve nemlendirme fonksiyonuna katkıda bulunmaktadır. İnspirasyon sırasında alınan hava, çevre koşullarına göre değişmekle birlikte %80 - %100 oranında nemlendirilmektedir[19].

2.4.3. Savunma

Burun diğer önemli bir görevi, solunum yollarını ve organizmayı inspirasyonla alınan havadaki zararlı partiküllerden korumaktır. Burun, bu fonksiyonunu vestibül girişindeki kalın kıllar (vibrissea), hapşırma gibi koruyucu refleksler, mukosiliyer mekanizma ve humoral, hücresel savunma sistemiyle sağlamaktadır[19, 20, 34].

Nazal kavitede humoral savunma, mukozalar tarafından sağlanan immunoglobulinler (IgA ve IgG) , lökotrienler, prostoglandinler, interlökinler ve sitokinleri içerirken; hücresel savunma, B lenfosit, T lenfosit, eozonofil, bazofil ve mast hücreleri tarafından oluşturulmaktadır[19].

Nazal kaviteye giren partiküllerin büyük kısmı, alt ve orta konkaların ön uçlarında yani nazal kavitenin ön 1/3'ünde tutulmaktadırlar. Partiküllerin şekli, boyutu, yoğunluğu ve eylemsizliğinin yanında, inspirasyon havasının hızı, nazal direnç, yer çekimi ve mukozanın elektrostatik yüzey şarjı gibi faktörler de partikül depozisyonunu etkilemektedir[20, 34].

Burundaki büyük partiküller, ilk aşamada vibrisealar tarafından tutulmaktadır ve ikinci aşamada küçük partiküller mukus tabakasına yapışıp burunda kalmaktadırlar. Mukus tabakasındaki çözünmeyen partiküller, siliyer hareketlerle farinkse doğru ilerletilmektedir ve mukosiliyer klirensin, solunum yollarının korunmasında önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir[19, 29, 32].

2.4.4. Koku

Solunum fonksiyonu önemi karşısında ikinci planda kalsa da koku, günlük yaşamda önemli yer tutmaktadır. Koku, tat duyusuyla ilişkili olup; aromaların algılamasında, yaşamı tehdit eden gaz ve duman gibi uyaranların fark edilmesinde sağlıklı bir koku fonksiyonunun olması çok önemlidir[34].

Burunda, koku almayı sağlayan üst konkanın septuma bakan medial yüzünün üst yarısıyla, bu bölgeye karşıt septumun oluşturduğu bir alan olan olfaktör bölge, yaklaşık 2-4 cm² dir ve nazal kavitenin yaklaşık %1,25'ini oluşturmaktadır. Bu bölge, yaklaşık 20 milyon reseptör hücre içermektedir ve anterior kafa tabanındaki lamina kribrosa vasıtasıyla myelinize olmayan liflerle bağlantı kurmaktadır. Olfaktör sinir, lamina kribrosadan geçtikten sonra sinaps yapmak üzere olfaktör bulbusa uzanmaktadır ve buradan da lateral olfaktör kortekse bağlantı kurmaktadır[19, 29, 34].

Kokuların algılanabilmesi için algılanacak maddelerin suda ya da yağda çözünür olması gerekmektedir ve insanın ayırt edilebileceği koku sayısının birkaç milyon olduğu tahmin edilmektedir[19].

2.4.5. Rezonans

Larinksten çıkan titreşim halindeki hava kütlesinin modifikasyonlarıyla konuşma sesleri oluşmaktadır ve sessiz harflerin olduğu 1000 Hz'nin üstündeki yüksek frekanslar, farinks, dil, dudak ve dişlerin yapısıyla şekillenmektedir. Burun boşlukları, kişiye özgü sesin oluşmasında rezonatör olarak görev yapmaktadır ve bazı sesli ve sessiz harflerin üretildiği yerdir. Burun sessizleri olarak da adlandırılan bu harflere 'm' ve 'n' sessizleri örnek gösterilebilir[19].

2.4.6. Yüz İfadesi ve Güzellik

Burun, yüz güzelliği ve yüz ifadesinde rol alan bir yapıdır ve bu durum kültürler arasında farklılıklar gösterebilmektedir[19].

2.5. Tavşan Anatomisi

Hayvanlarda burun; solunum, koku alma ve termoregülasyon gibi önemli fonksiyonları bulunan karmaşık bir yapıdır. Anatomisi ve işlevi, farklı ortamlara ve yaşam koşullarına adapte olabilmekte ve türler arasında önemli ölçüde farklılık gösterebilmektedir[35].

Lagomorpha taksonomik takımına ait olan tavşanlar, bazı morfolojik özellikler bakımından kemirgenlere benzeseler de protein dizisi verileri; tavşanların kemirgenlerden çok primatlarla daha yakın akraba olabileceğini düşündürmektedir[36]. Tavşanın bilimsel adı *Oryctolagus cuniculus*'tur ve anatomik, morfolojik özellikleri ve uysal yapıda olmaları nedeniyle bilimsel araştırmalarda sık kullanılmaktadır[36]. Deneysel amaçla en sık kullanılanı ise New Zealand türü beyaz tavşanlardır[36].

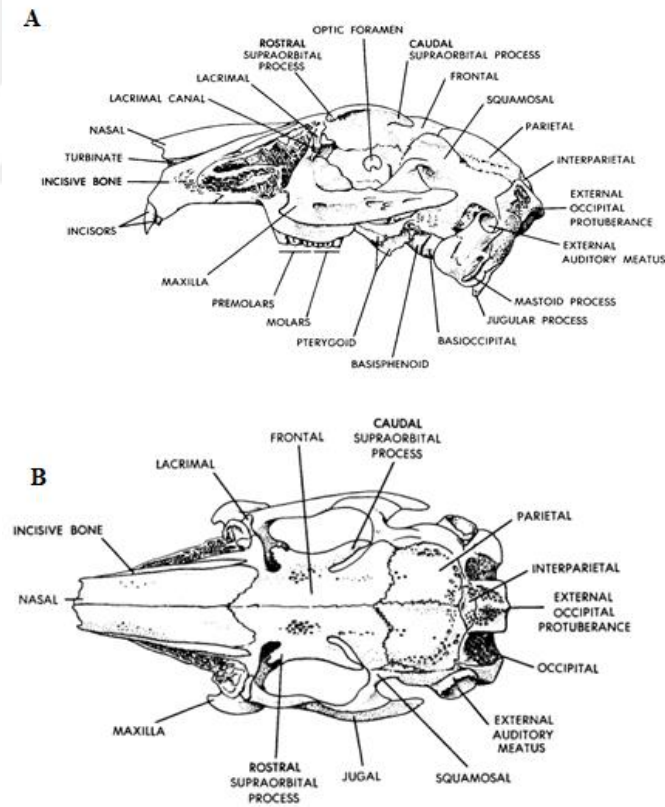
2.5.1. Tavşan Burun Anatomisi

Tavşan nazal septumu, insan septumuna benzer morfolojik özelliklere sahiptir ve kafa tabanı, vomer ve etmoid kemiğin perpendiküler laminası arasında, insandakine benzer şekilde anatomik ilişkiler bulunmaktadır[37]. Anteriorda, her iki nazal kemikler, premaksilla ve incisive kemik piriform açıklığı çevrelemektedir. Septal kırıkta, anteriorda piriform açıklıktan dışarı çıkarak kesici dişlerin hemen superiorunda sonlanmaktadır. Uzun ve düz nazal kemikler, posteriorda frontonazal sütür aracılığıyla frontal kemikle eklemleşerek nazal dorsum oluşmaktadır[37](Şekil 2.13).

Nazal kavite, arkada koana aracılığıyla nazofarenks ile iletişim kurmaktadır ve nazal septum tarafından ikiye bölünmektedir. Postero-süperiorda septum, etmoid kemiğin perpendiküler laminasıyla ve postero-inferiorda presfenoid kemikle eklem yapmaktadır. Ventralde, kırıkta septum, septovomerale eklem yoluyla vomer ile

iletişim kurmaktadır. Vomeronazal organlar, maksillanın palatin çıkıntılarının dorsal yüzeyi tarafından desteklenen ventral orta hat kenarı boyunca yer almaktadır. Nazal kavitenin tabanı ise esas olarak palatin çıkıntından oluşmaktadır[36-38].

Nazal kavitede , lateral nazal duvara bağlı karmaşık bir konka dizisi bulunmaktadır. Maksillotürbinat, anteriorda, piriform açıklığın yakınında ve daha ventralde bulunmaktadır. Konumu nedeniyle ventral nazal konka olarak da adlandırılmaktadır. Hava, daha arkada yer alan etmoidturbinata (aynı zamanda dorsal nazal konka olarak da adlandırılmaktadır) doğru akarken burada nemlendirilmektedir. Dört endotürbinat, etmoidotürbinat kompleksini oluşturmaktadır ve nazal kavitedeki kalan boşluğu doldurmaktadır. Tavşan türbinatları, işlevsel olarak ısıyı dağıtmak ve sıcaklığı düzenlemek için yüzey alanını maksimuma çıkaran karmaşık dallanma modellerine sahip olmaları bakımından insandakilerden farklıdır[35, 37].



şekil 2.13: Tavşan burun anatomisinin sagital (A) ve dorsal (B) şematik görünümü. (The Biology of the Laboratory Rabbit (Second Edition)’ten alınmıştır.)

2.5.2. Tavşan Kulak Anatomisi

Tavşan kulağı cilt, cilt altı doku ve elastik kartilajdan oluşmaktadır[39]. Kulaklar, boyutları ve ters akımlı dolaşım sistemi nedeniyle termoregülasyonda önemli bir rol oynamaktadır[36]. Tavşan kulağının vasküler anatomisinde, santralde büyük bir arter, medialde bulunan bir ven, lateralde bulunan marjinal ven ve bu yapılar arasındaki kapiller anastomozlar bulunmaktadır[36].

2.6. Nazal Septal Perforasyon

Nazal septal perforasyon, nazal septumun mukoza, kemik veya kıkırdak bütünlüğünün kompozit şekilde bozulması sonucu iki burun boşluğu arasında doğrudan iletişim olması durumudur[1, 2, 40]. NSP oluşumu, multifaktöryel olup bunlar arasında; mukozal beslenmeyi bozan inflamatuvar süreçler, iatrojenik durumlar, travma, otoimmün hastalıklar ve kokain gibi inhaler iritanların kullanımı sayılabilmektedir[6, 40-44]. Görülme sıklığı net olarak belirlenememekle birlikte %0,9 olduğu tahmin edilmektedir[4, 6, 45].

NSP'li olan hastalar asemptomatik kalabilseler de perforasyonun boyutu ve lokalizasyonuna göre farklı semptomlar tarif edebilmektedir[5, 10]. Hastalarda en yaygın semptom; burun kanaması, ikinci sırada kabuklanma, ardından burun tıkanıklığı hissi , ağrı ve burundan nefes alırken ısıklık sesi çıkmasıdır [5, 11, 46]. NSP boyutu ne kadar büyük olursa, laminar hava akışındaki bozukluk da o kadar fazla olmaktadır ve bunun sonucunda oluşan türbülant hava akımı solunum epiteline zarar vermektedir. Epitel hasarı sonucu mukosilyer klerens bozularak burunda kuruma ,kabuklanma ve kanamaya sebep olmaktadır[4, 5, 11]. Türbülant akım, aynı zamanda hastada tıkanıklık hissi oluşturup hastanın tıkanıklık hissini gidermek için perforasyon alanına dijital travma oluşturmaya sebep olmaktadır[5]. Bu süreç kronikleştiği zaman ise hafif düzeyde kondritten şiddetli osteomiyelite kadar ilerleyebilen enfeksiyöz süreçlere yol açarak ağrıya neden olabilmektedir[11]. Nefes alırken ısıklık sesi çıkması ise daha çok, küçük boyutlardaki bir NSP ile ilişkilendirilmektedir[4, 5].

NSP etyolojisi çok geniş bir yelpazede değerlendirilmektedir ve NSP'de en sık etyolojik faktör geçirilmiş septal cerrahilerdir[10, 11, 47]. Travma, kokain

kullanımı, kimyasal ajanlara maruz kalma, epistaksis müdahalesi sırasında yapılan koterizasyon işlemleri de nazal sepal perforasyona yol açabilirken; otoimmün hastalıklar, maligniteler, enfeksiyöz süreçler de etyolojide rol oynayan diğer nadir sebeplerdendir[4, 5, 11, 47](Tablo 1). Bu nedenle etyolojisi aydınlatılamamış NSP vakalarında, altta yatan kötü prognozlu bir patolojiyi atlamamak için biyopsi önerilmektedir[11, 45, 48].

Tablo 1: Nazal septal perforasyon etyolojisi

<u>İatrojenik</u> Septoplasti Rinoplasti Transsfenoidal hipofiz cerrahisi Burun içi koterizasyon Nazal tampon uygulaması Nazotrakeal entübasyon	<u>Otoimmün hastalıklar</u> Sistemik lupus eritematozus Poliarteritis nodosa Chrohn hastalığı Romatoid artrit Pyoderma gangrenosum Antifosfolipid sendromu
<u>Travma</u> Septal fraktür Septal hematoma Piercing Rinolit Dijital travma	<u>Granülomatöz hastalıklar</u> Wegener granülomatozu Sarkoidoz Lepra Tüberküloz
<u>Neoplazmlar</u> Karsinomalar T hücreli lenfomalar Kriyoglobulinemiler	<u>Vaskülitler</u> Henoch schönlein purpurası Mikroskopik polianjitis Osler weber rendu hastalığı
<u>Enfeksiyonlar</u> Sifiliz HIV Mukormukozis Aspergilloz Difteri <i>Mycobacterium kansasii</i> Parazitik enfeksiyonlar(leishmania) Varicella zoster	<u>Kimyasal iritanlar</u> Ağır metaller Siyanür Arsenik Kimyasal ve endüstriyel tozlar Klor Brom Kromik, Sülfirik ve hidroklorik asit
<u>İntranazal madde-ilac kullanımı</u> Kokain Vazokonstriktör spreyler Steroid spreyler	<u>Sistemik ilaç kullanımı</u> Bevacizumab

NSP boyutunun sınıflandırılması konusunda fikir birliği yoktur ve 2 cm'den büyük NSP, genellikle geniş olarak kabul edilmekle birlikte, küçük perforasyonun üst sınırı 5 mm veya 1 cm'ye kadar yazarlar arasında farklılık göstermektedir[7]. Bazı yazarlar 5 mm'nin altındaki perforasyonları küçük, 5-20 mm arasındakileri orta, 2 cm üzerindeki geniş perforasyon olarak kabul etmektedir[49, 50]. Küçük ve orta dereceli perforasyonlar lokal ilerletme flepleri ile tek başına veya interpozisyon greftleri ile birlikte onarılabilmek; büyük perforasyonları kapatmak için mukozal doku genişletme, çeşitli lokal, bölgesel veya serbest flepler, allogreftler veya ksenogreftlerin kullanıldığı birçok cerrahi teknik tanımlanmaktadır[7]. Aynı şekilde NSP lokalizasyonunun belirlenmesinde görüş birliği bulunmamaktadır ve bazı yazarlar perforasyon, kuadrangüler kartilajı içeriyorsa anterior; etmoid kemiğin perpendiküler laminasını ve/veya vomeri içeriyorsa posterior olduğunu bildirirken[51], bazıları ise insisiv foramenin önündekileri anterior, arkasındakileri posterior olarak belirtmektedirler[50].

NSP değerlendirmesi yaparken iyi bir öykü alıp detaylı fizik muayene yapılmalıdır[52]. Sık rastlanan sebepleri dışlamak için geçirilmiş nazal cerrahi, dijital travma, intranazal ilaç-madde kullanımı gibi durumlar sorgulandıktan sonra altta yatan diğer patolojileri ortaya koyabilmek için ailede malignite öyküsü ve diğer sistemik hastalıklarla ilgili sorgulamalar yapılmalıdır[11, 49]. Romatolojik bozukluk ya da bağ dokusu hastalığına dair şüphe varsa serolojik testlerin yapılması ve perforasyon kenarından biyopsi alınması önerilmektedir[11]. Yapılan detaylı fizik muayene nazal septal perforasyonun boyutu ve lokasyonu konusunda bilgi verdiği gibi, aynı zamanda etyolojiyle ilgili ipuçları da vermektedir[11, 52]. Posterior lezyonlar daha yaygın olarak neoplazi, bağ dokusu bozuklukları ve sifiliz gibi sistemik hastalıklarla ilişkilirken, anterior yerleşimli olanlar daha çok travma ile ilişkilendirilmektedir[5, 11, 50]. Detaylı nazal endoskopi sırasında kalan nazal mukozanın kalitesi, miktarı değerlendirilip, remnant kıkırdak ile perforasyonun sınırları incelenmelidir. Aktif inflamatuvar bir süreç izleniyorsa etkeni ortaya koyabilmek için aerobik, anaerobik, aside dirençli basil ve mantar kültürlerinin alınması önerilmektedir[11]. Yapılan bu değerlendirme etyolojiyle ilgili ipuçları verdiği gibi hastaya sunulabilecek tedavi şekilleriyle ilgili hekimi yönlendirebilmektedir[10]. Detaylı anamnez, fizik muayene ve nazal endoskopinin

ardından paranasal sinüslerin, nazal kavitenin ve septum perforasyon boyut/şeklinin objektif bir şekilde ortaya konulabilmesi için paranasal sinüs BT(Bilgisayarlı Tomografi) alınması önerilmektedir[11]. Alınan paranasal sinüs BT, nazal septumdaki kalan kemik-kıkırdak desteğin değerlendirilmesine, perforasyon yeri ve rekonstrüksiyonu için potansiyel pediküller açısından vasküler yapılarla ilişkinin belirlenmesine yardımcı olabilmektedir[10].

NSP tedavisi hastanın şikayet ve semptomlarına bağlı olarak konservatif ve cerrahi olarak ikiye ayrılmaktadır[5, 11]. Septal perforasyonun ilk tedavisi, burun hijyeninin iyileştirilmesi ve hastaya dijital travmadan kaçınması konusunda bilgi vermekle başlamaktadır[4, 11, 45]. İzotonik çözeltilerle nazal irrigasyon ve düzenli nemlendirme, kabuklanmanın azaltılmasına yardımcı olabilmektedir[11, 45]. Enfektif bir süreç varlığında antibiyotikli kremler günde birkaç kez intranasal olarak uygulanabilmektedir[4, 11, 45]. Nazal irrigasyon ve nemlendirmeye rağmen şikayetlerinde azalma olmayan, kronik hastalıkları nedeniyle cerrahiye uygun olmayan, sürekli intranasal ilaç-madde kullanan hastalara nazal septal buton önerilmektedir[4, 11]. Nazal septal buton tatbiki, topikal anestezi altında yapılabilir[4, 11, 45]. Septal butonlar, burun kanamasını, ısıklık sesini ortadan kaldıracaktır ve hastanın burun hijyenine ve protezin bakımına özen göstermesi gerekmektedir[4, 45]. Septal butonlar bazı hastalarda semptomatik iyileşmeler sağlasa da; uygun hijyenin sağlanamaması, ağrı, epistaksis sıklığının artması ve defektin boyutunun artması gibi durumlarda septal butonların çıkarılması gerekebilir[4, 45]. Septal butonlar; silastik, silikon ve akrilik gibi çeşitli malzemelerden üretilmektedir ve son zamanlarda kişinin septum perforasyon boyutuna uygun üç boyutlu yazıcılar tarafından üretilen 3-D septal butonların, tolere edilebilirliğinin daha iyi olduğu ve klasik butonlara göre semptomlarda daha belirgin iyileşmeler sağladığı belirtilmektedir[11, 53]. Konservatif tedavilere rağmen semptomatik iyileşme sağlanamayan hastalara cerrahi tedaviler önerilmektedir[54, 55].

Konservatif tedavilere yanıt vermeyen hastalarda, cerrahi kararı vermeden önce hastanın cerrahi tedaviye uygunluğu mutlaka değerlendirilmelidir[43, 45].

Mevcut kokain kullanımı ameliyat için mutlak bir kontrendikasyondur, çünkü aktif kokain kullanan hastalarda cerrahi onarım her zaman başarısız olmaktadır[45]. Aynı zamanda granümatöz hastalığı olan bir hastanın cerrahisi de aktif ülserasyonları geçip, hastalık remisyona girdikten sonra yapılmalıdır[45]. Rinotillexomania gibi NSP'ye sebep olabilecek psikiatrik bozukluğu olan vakalarda ise bilişsel-davranışsal, psikolojik ve/veya psikotropik farmakolojik tedavi ile iyileştirme sağlandıktan sonra gerekirse cerrahi tedavi önerilmektedir[56, 57]. NSP'de cerrahi onarımın amacı, normal nazal anatomi ve fizyolojiyi yeniden sağlamak, hastanın semptomlarını gidermek ya da azaltmak olmalıdır[11, 54]. Günümüzde NSP cerrahi tedavisinde birçok farklı cerrahi teknik tanımlanmaktadır ve her tekniğin kendine özgü avantajları ve dezavantajları bulunmaktadır[50]. Literatürde cerrahi tedavi başarı oranları %30-%100 arasında geniş bir yelpazede bulunmakta olup henüz altın standart bir cerrahi teknik bildirilmemektedir[11, 50, 52, 58].

Tanı ve tedavi yöntemi aracı olarak endoskop, cerrahların nazal septumun anatomisini, arteriyel beslenmesini daha iyi anlamasına yardımcı olmaktadır ve NSP tedavisinde endoskopik yaklaşım, eksternal yaklaşıma göre daha az diseksiyon göstermesi, daha az invaziv olması nedeniyle sık tercih edilmektedir[50]. NSP onarımı için en uygun teknik, perforasyonun yeri ve büyüklüğü gibi kriterlerin standardizasyon eksikliği nedeniyle belirlenmemektedir[54]. Büyük perforasyonlarda, perforasyonun vertikal uzunluğunun septum vertikal uzunluğunun yarısını geçen olgularda ve perforasyon boyutunun rezidü septum boyutundan fazla olduğu durumlarda başarı oranının düşük olduğu belirtilmektedir[5, 11, 45, 52]. Literatürdeki çalışmaların, takip süreleri kısa ve retrospektif olanlarında başarı oranları yüksek izlense de bu sonuçların tekrarlanabilir olmaması nedeniyle, NSP onarımı halen zor bir prosedür olmayı sürdürmektedir ve bilim insanlarını yeni yöntemler bulmaya yönlendirmektedir[58, 59].

NSP cerrahi onarımında günümüzde temel olarak flepler ve greftlerle onarım söz konusu olup; lokal intranasal flepler, perikranyal flepler dahil rejyonel flepler, serbest mukozal veya kompozit greftler, otolog, allojen, alloplastik interpozisyon greftleri ve büyük perforasyonlarda serbest doku nakilleri şeklinde uygulanan flep

veya greft materyalleri, tek başlarına ya da çeşitli kombinasyonlar ile kullanılmaktadır[50, 54, 55]. NSP, üç katmanlı anatomik bir defekt olduğu için günümüzde NSP onarımında en fazla kabul gören yaklaşım bilateral mukozal flepler ile birlikte bir interpozisyonel greftin kullanıldığı üç katmanlı onarım sağlayan tekniklerdir[7, 11, 54, 55]. Literatürde, yapılan çalışmalarda interpozisyonel greft materyali olarak temporal kas fasyası, fasya lata, nazal septal kıkırdak, konkal kıkırdak, aurikuler kıkırdak perikondriyumu, etmoid plak, mastoid periosteum, aselüler insan dermal grefti, domuz bağırsak mukozası gibi materyallerin yanısıra; polidiaksanon plak, polipropilen mesh, biyoaktif cam, hyolüronik asit gibi alloplastik materyaller kullanılmış olup bu materyaller, bazı çalışmalarda trombosit zengin plazma, trombosit zengin fibrin gibi doku iyileşmesini destekleyip inflamasyonu düzenleyici etkileri olan kolay elde edilebilir materyallerle kombine edildiğinde, cerrahi başarı oranlarının artırılabilceği vurgulanmaktadır[1, 11, 44, 60-63]. Greft materyali olarak alloplastik materyaller halen kullanım, araştırma aşamasındadır ancak bu malzemelerin cerrahi onarımda kullanımı yabancı cisim reaksiyonu ve re-perforasyonlara sebep olabilmektedir[12]. Kolay ulaşılabilir ve donör saha morbiditesi en az olan greft materyali otolog kuadrangüler septal kartilaj olsa da geniş perforasyonu olan ya da travma, geçirilmiş septal cerrahi öyküsü olanlarda kuadrangüler septal kartilaj remnantı bazen NSP'yi kapatmada yeterli olmamaktadır[7]. Bazı olgularda ise otolog kuadrangüler septal kartilajın şekli perforasyonu kapatmaya uygunluk göstermemektedir. Böyle durumlarda, alternatif olarak kuadrangüler septal kartilaj bölünüp uygun boyutlarda doğranarak kullanılabilir ya da yeterli kıkırdak yoksa alternatif olarak otolog aurikuler kıkırdak başka bir greft materyali olarak kullanılabilir[7]. İnterpozisyonel greft materyali olarak yerleştirilen kartilajın, çevre dokulardan difüzyonla beslendiği düşünüldüğünde, kartilajla temas eden mukozanın yüzey alanının fazla olması ve kartilajı besleyen mukozanın kanlanması iyi olması greftin canlılığını etkileyebilmektedir[64-66]. Yapılan hayvan çalışmalarında kartilajın dilimlenerek kullanıldığında, mukozaya temas eden yüzey alanının arttığı ve bunun sonucunda kartilaj rezorbsiyonunun azalıp kondrosit viabilitesinin arttığı belirtilmektedir[64-67]. Ayrıca son yıllarda kullanımı artan TZF ile bölünmüş kıkırdak kombine edildiğinde, kıkırdak canlılığının korunduğu ve kontrollü inflamasyon sağlayarak, doku iyileşmesine TZF'nin önemli katkıları olduğu bildirilmektedir[67, 68].

2.7. Trombositler

Trombositler, çapı 1-4 µm boyutunda değişebilen oval, bikonveks disk şeklinde, kanın hücresel bileşenlerinden birisidir[69-71]. Trombositler kemik iliğinde hematopoietik hücreler olan megakaryositlerden oluşmaktadırlar ve trombositlerin kandaki normal konsantrasyonu 150.000 ile 450.000/µl arasında değişmektedir[69, 70, 72, 73].

Trombositler, nükleusları olmamasına ve çoğalamamalarına rağmen birçok fonksiyonel özelliğe sahiptir[69]. Sitoplazmalarında, kontraktilite yeteneği olan hücrelerdeki gibi aktin, miyozin ve trombositlere özgü trombostenin; çeşitli enzimleri sentezleyen ve özellikle büyük miktarlarda kalsiyum iyonu depolayan endoplazmik retikulum ve golgi aygıtının kalıntıları; adenosin trifosfat (ATP) ve adenosin difosfat (ADP) oluşturabilen mitokondri ve enzim sistemleri; birçok vasküler ve diğer lokal doku reaksiyonlarına neden olan prostaglandinleri sentezleyen enzim sistemleri; fibrin stabilize edici faktör adı verilen pıhtılaşmayla ilgili önemli bir protein;; vasküler endotelial hücrelerin, vasküler düz kas hücrelerinin ve fibroblastların çoğalmasını, büyümesini sağlayan büyüme faktörleri bulunmaktadır[69]. Trombosit membran yüzeyinde ise, normal endotele yapışmayı engelleyen ve hasarlı vasküler yapının endotelial hücrelerine ve hasarlı vasküler yapının derinlerinden açığa çıkan kollajene bağlanmasını sağlayan bir glikoprotein tabaka bulunmaktadır[69, 70, 72].

Trombosit sitoplazmalarında alfa granüller, delta granüller ve lamda granüller bulunmaktadır[71, 72, 74]. Delta granüller serotonin, ADP, ATP, iyonize kalsiyum ,histamin ve lizozomal enzimleri bulunduran lambda granülleri içerirken; alfa granüller, birçok adeziv molekül (fibrinojen, VWF, trombospodin), hücresele mitojenler (PDGF, TGF-β), pıhtılaşma faktörleri (faktör V) ve fizyolojik olarak önemli reseptörler (P-selektin) dahil olmak üzere çok sayıda protein içermektedir[71, 72, 74].

Trombositlerin yarılanma ömrü 8-10 gündür ve esas olarak doku makrofaj sistemi ve dalaktaki makrofajlar tarafından yıkılmaktadır[69-71].

2.7.1. Trombositten Zengin Fibrin(TZF)

Trombosit konsantreleri, kan plazmasının santrifüj edilmesi yoluyla elde edilmektedir[75]. Kolay elde edilebilen ve otolog olan bu ürünler günümüzde birçok alanda kullanılmaktadır[75]. Oral-maksillofasiyal cerrahide, ortopedide ligaman, tendon ve kas gibi yumuşak dokuların iyileştirilmesinde ve dermatolojide estetik müdahalelerde sıklıkla tercih edilmektedir[74, 76].

Santrifüjleme sürecinde yapılan değişikliklerle farklı türlerde trombosit konsantreleri elde edilebilmektedir[74, 75]. Ortaya çıkan materyaller, hücresel elemanlara ve fibrin ağı mimarisine göre sınıflandırılmaktadır[75]. Santrifüjleme sonrasında ortaya çıkan birinci nesil ürün trombosit zengin plazmadır (TZP) ve TZP, %95 trombosit, %4 kırmızı kan hücresi ve %1 beyaz kan hücresi içermektedir[74, 77]. TZP, uygulama süresinin nispeten uzun olması ve hazırlanma sürecinde doku iyileşmesini etkileyebilecek antikoagülanlar kullanıldığı için bazı dezavantajlara sahip olabilmektedir[77]. Uzun hazırlama süresi, yüksek maliyet, zayıf mekanik özellikler, instabil ürün hacimleri, düşük fibrin yoğunlukları ve zayıf fibrin polimerizasyonu, ayrıca potansiyel olarak alerjik reaksiyonlar ve sığır trombinini ile çapraz bulaşma riski TZP'nin dezavantajları arasında bulunmaktadır[77]. Ayrıca TZP, büyüme faktörlerini çevre dokudaki hücre büyümesi süreci başlamadan hemen önce hızlı bir şekilde salgıladığı için hücre rejenerasyonunu uyarmak için sınırlı potansiyele sahiptir[77]. Bu nedenle, 2000 yılında Fransız bilim insanları, yeni bir nesil trombosit konsantresi olan TZF'yi keşfetmişlerdir[77]. TZF hazırlanma aşamasında antikoagülan madde kullanılmadığı için TZP'ye göre daha doğal bir iyileşme ortamı sağlayarak, hızlı ve etkili doku iyileşmesini tetiklemektedir[77]. Ayrıca TZF'nin, TZP'ye kıyasla maliyeti azdır ve daha kısa sürede elde edilebilmektedir[74]. TZF, otolog bir ürün olduğu için enfeksiyon, kontaminasyon gibi riskler de taşımamaktadır[74].

TZF, herhangi bir materyal ile karıştırılmadan hastaların kendi kanından hazırlanan, fibrin membranları şeklindeki trombositler ve büyüme faktörlerini içeren otolog bir biyomateryal ve ikinci nesil bir trombosit konsantresidir[14, 77]. TZF hazırlama protokolünde hiçbir zorluk bulunmamaktadır[77]. Bir kan örneği antikoagülan bulunmayan 10 mL'lik tüplere alınmaktadır ve kan bekletilmeksizin 3000 rpm'de 10 dakika santrifüjlenmektedir[14]. Santrifüjleme sonrasında ürünler

tüpte yukarıdan aşağıya aselüler plazma, TZF ve hücresel elemanlar olacak şekilde sıralanmaktadır[14, 71, 74]. Son yıllarda TZF hazırlama protokolünde çeşitli değişiklikler yapılarak farklı özelliklere ve kullanım alanlarına sahip ürünler ortaya konulmaktadır[74]. Lökositten trombosit zengin fibrin (L-TZF), gelişmiş trombosit zengin fibrin (A- TZF), titanyum tüple hazırlanan trombosit zengin fibrin (T-TZF) ve enjekte edilebilir trombosit zengin fibrin (i- TZF) gibi birçok TZF formülasyonu geliştirilmeye devam etmektedir[74, 77, 78].

TZF, santrifüjleme sırasında doğal ve yavaş polimerize olma özelliğine sahiptir ve elde edilen otolog fibrinojene etki eden trombin konsantrasyonları, sığır trombin ilavesi olmadığından fizyolojik özellikler sergilemektedir[14]. TZF'nin üç boyutlu mimarisi yoğunlaştırılmış tetramoleküler ve trimoleküler bağlantı noktaları içermektedir ve TZF dirençli, güçlü yapıda olmasının yanısıra elastik bir özellik de göstermektedir[14]. TZF materyalinde trombositler, fibrin yapısının alt kısmında daha fazla birikmektedir ve TZF'nin alt ucunun klinik kullanım için üst kısmından daha etkili olabileceği düşünülmektedir[71]. Bu güçlü ve elastik fibrin yapısı bünyesinde trombositleri de büyük miktarda hapsettiği için TZF, trombositler tarafından salınan sitokinleri içermektedir ve fibrin matrisinin bu mimarisi büyüme faktörlerinin kademeli olarak salınımını kolaylaştırmaktadır[14, 71, 76]. TZF, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF-a/b ve c), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), hepatosit büyüme faktörü (HGF), epidermal büyüme faktörü (EGF), bağ dokusu büyüme faktörü (CTGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) ve transforming büyüme faktörü $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) gibi birçok türde büyüme faktörü içermektedir[74, 78]. Büyüme faktörleri, trombositlerin çoğunlukla alfa granüllerinde bulunmaktadır ve hücre çoğalması, hücre büyümesi, anjiyogenez, yara iyileşmesi gibi birçok fonksiyona aracılık etmektedir[74, 78].

PDGF'ler, mezenkimatöz hücrelerin göçü, çoğalması ve hayatta kalması için temel düzenleyicilerdir ve spesifik reseptörlerinin dağılımına göre, bu hücrelerin gelişiminin engellenmesi ya da indüklenmesine neden olabilmektedirler[71, 74, 78]. PDGF'ler, fizyolojik skatrizasyon mekanizmalarında, aterosklerozun ve diğer birçok fibroproliferatif hastalığın patogeneğinde kritik rol oynayabilmektedir[71].

TGF- β 1, trombosit alfa granüllerinde bulunmasının yanısıra hücreler arası etkileşim sırasında da yoğun şekilde üretilmektedir[71]. İn vitro etkileri uygulanan miktara, matriks ortamına ve hücre tipine göre son derece değişkenlik göstermektedir[71]. Proliferasyon açısından etkileri de oldukça değişken olmasına rağmen hücre tiplerinin büyük çoğunluğu için tüm sitokinler arasında en güçlü fibrozis yapıcı ajan olarak bilinmektedir ve bu nedenle kollajen I ve fibronektin gibi matriks moleküllerinin sentezini indükleyebilmektedirler[71, 74, 78].

IGF'ler, tümör hücrelerini de içeren birçok hücre çeşidinin çoğalması ve farklılaşmasını sağlamaktadırlar[71]. Bu sitokinler hücre çoğalmasına neden olmalarına rağmen, esas olarak programlanmış hücre ölümü (apoptoz) düzenlemesinden sorumludurlar ve IGF'ler, trombosit degranülasyonu dışında kan dolaşımında büyük miktarda bulunmaktadırlar[71, 74].

TZF'nin yapılan çalışmalarda in vivo implant edildiğinde bölünmüş kıkırdak greftlerinin canlılığını artırdığı belirtilmektedir[79]. Kıkırdak dokusu ile ilgili olarak, iki büyüme faktörünün TGF- β ve IGF-1'in kıkırdak canlılığını sürdürme ve onarımında kritik bir öneme sahip olduğu görünmektedir[79]. TGF- β , kanonik (Smad-bağımlı) ve non-kanonik (Smad-bağımsız) sinyal yolları aracılığıyla kondrosit davranışlarını, hücre göçünü, çoğalmasını ve terminal farklılaşmasını teşvik etmektedir[79]. IGF-1'in ise kondrosit çoğalması ve farklılaşmasını MAPK/ERK ve PI3K/Akt yolları tarafından kontrol ettiği vurgulanmaktadır[79].

TZF hazırlanma aşamasında, içerisindeki lökositlerin aktive olduğu bilinmektedir ve doku iyileşmesi olurken inflamasyon esnasında lökositler tarafından salınan sitokinlerin ortaya çıkabilecek destrüktif bir süreci düzenleyebildiği belirtilmektedir[80]. Lökositlerin hem direkt hem de immün regülasyon yetenekleri sayesinde anti-enfeksiyöz etkilerinin de olduğu vurgulanmaktadır[81]. Ayrıca TZF'nin sahip olduğu aktive olmuş lökositler ve trombositler sayesinde bakteriyostatik ve bakteriyosidal etkilerinin olabileceği, yara yeri enfeksiyonlarıyla mücadelede antibiyotiklerle sinerjistik etkilerinin göz ardı edilmemesi gerektiği ifade edilmektedir[76].

Doku iyileşmesinde inflamasyon sırasında, esas olarak IL-1 β , IL-6 ve TNF- α olmak üzere üç temel inflamatuvar sitokin senkronize olarak görev almaktadır[80]. IL-1, aktive edilmiş makrofajlar, nötrofiller, endotel hücreleri, fibroblastlar, keratinositler ve Langerhans hücreleri tarafından üretilmektedir[80]. İnflamasyon kontrolünde kritik görevleri bulunmaktadır ve α , β olmak üzere iki izoformu vardır[80]. IL-1 β , baskın formdur[80]. IL-1 sentezi TNF- α , interferonlar (IFN) α , β , γ , bakteriyel endotoksinler tarafından stimüle edilmektedir ve başlıca görevi T helper lenfositleri uyarmaktır[80]. IL-1, TNF- α ile birlikte osteoklastları aktive etmektedir ve osteolizde görev alarak kemik oluşumuna engel olmaktadır[80].

IL-6'nın , başlıca kaynakları uyarılmış monositler, fibroblastlar ve endotel hücreleridir[80]. Makrofajlar, T ve B lenfositler, granülositler, kondrositler ve osteoblastlar da uyarıldıktan sonra IL-6 üretebilmektedirler[80]. Fizyolojik olarak, IL-1, bakteriyel endotoksinler, TNF- α ve PDGF tarafından IL-6 salınımı uyarılmaktadır[80]. IL-6, B lenfositler için bir diferansiyasyon faktörüdür ve T lenfositleri için aktivatör olarak görev almaktadır[80]. IL-6, bağışıklık hücrelerine iletilen sinyalleri amplifiye edici özelliğe sahiptir ve bu nedenle IL-6, inflamasyon, yıkım ve yeniden yapılanma süreçlerinde anahtar rol oynamaktadır[80].

Tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), bakteriyel endotoksin saldırısına karşı inflamatuvar yanıtın bir parçası olarak ilk salınan sitokinlerden birisidir[80]. Bakteriyel antijenler tarafından uyarım olduktan sonra, monositler/makrofajlar, nötrofiller, polimorfonükleer lökositler ve T lenfositler tarafından salgılanmaktadır[80]. Üretimi IL-6 ve TGF- β tarafından düzenlenmektedir ve TNF- α 'nın, monositleri aktive etme, fibroblastların yeniden yapılanmalarını uyarma gibi fonksiyonlarının yanında, fagositozu ve nötrofil sitotoksitesini artırıp IL-1 ve IL-6 gibi sitokinlerin salgılanmasını regüle etme fonksiyonları bulunmaktadır[80].

Doku iyileşmesi sırasında iyileşmenin fizyolojik sınır ve miktarda olabilmesi için inflamatuvar sinyal yolları doğru yer ve zamanda baskılanıp, inflamatuvar sitokinlerin amplifikasyonu nötralize edilmektedir[80]. İnflamasyon esnasında bunu sağlayan sitokin IL-4'tür[80]. İnflamasyon regüle edilirken skar dokusu oluşumu desteklenerek koordine edilmektedir, bunu sağlayan sitokin ise VEGF'tir[80].

İnterlökin 4 (IL-4), çoğunlukla aktive T hücrelerinin (TH2, CD41) bir subgrubu tarafından salınır ve IL-6 salınımında da görev almaktadır[73, 80]. Bu sitokin, aktive B hücrelerinin proliferasyonunu ve diferansiyasyonunu desteklemektedir ve etkileri çevresinde bulunan sitokinlere göre değişkenlik göstermektedir[80]. İnflamatuar sitokinlerin varlığında görevi iyileşmeyi desteklemektir[80]. Fibroblastlar tarafından fibriler kollajen sentezini arttırmak ve IL-1 β tarafından MMP-1 ve MMP-3'ün uyarılmasını inhibe etmek bu işlevlere örnek gösterilmektedir[80]. IL-4 tarafından IL-1 β , TNF- α ve prostaglandinlerin salgılanması baskılanmaktadır ve bu da IL-4'ün inflamasyonda düzenleyici rolünü ortaya koymaktadır[80].

VEGF, bilinen vasküler büyüme faktörlerinin en güçlü ve yaygın olanıdır[80]. Endotelyal hücrelerin proliferasyon, migrasyon, özelleşme gibi fonksiyonlarında rol almaktadır[80]. VEGF'in varlığı inflamasyon sırasında anjiyogenezi başlatmaktadır ve farklı izoformlarının kombinasyonu ile anjiyogenez kompleks bir şekilde devam etmektedir[80]. TZF içerisindeki VEGF'in kaynağının yapılan bir çalışmada yalnızca trombositler olmadığı, lökositlerin de VEGF için kaynak olabileceği belirtilmektedir[81].

TZF matrisi kan ve trombositlerden gelen glikozaminoglikanlar (heparin, hialüronik asit) ile örülü olduğu için, TZF'nin hücre migrasyonunu ve iyileşme süreçlerini destekleme kapasitesine sahip olduğu görülmektedir[71]. TZF'nin gösterdiği dirençli ve güçlü fibriller yapı, içerdiği büyüme faktörleri, anti-enfeksiyöz içerikleri, inflamasyonu düzenleme, doku iyileşmesini artırma ve dokuları birbirine bağlayıp potansiyel boşlukları doldurma özellikleri sayesinde, NSP onarımında bölünmüş kıkırdakla kombine edildiğinde, onarım sırasında ve sonrasında karşılaşılan problemleri çözebilmek için oldukça uygun bir biyomateryal olarak kullanılabileceği düşünülmektedir[14].

3. GEREÇ YÖNTEM

Çalışmamız için Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'ndan onay alındı (23.06.2023 / 2023-43) (Ek- 1). Çalışma, Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezinde gerçekleştirildi ve çalışma boyunca hayvan haklarının “Guide for the Care and Use of Laboratory Animals” prensipleri doğrultusunda korunmasına özen gösterildi.

Çalışmaya dahil edilen denekler rastgele üç gruba ayrıldı. Gruplar; kontrol grubu, bölünmüş kıkırdak grubu, bölünmüş kıkırdak + TZF grubu olarak kategorize edildi. Gruplar arasında perforasyon kapanma oranları arasındaki farkı belirleyebilmek için çalışmaya dahil edilecek hayvan sayısı Kaynak Eşitlik Yöntemine göre hesaplandı. Buna göre, çalışma grupları (3 grup) arasında perforasyon kapanma oranı bakımından anlamlı bir farklılık olup olmadığını belirlemek amacıyla yapılacak Tek-Yönlü Varyans analizi dizaynında, çalışmaya en az $20/3+1=8$ hayvan dahil edilmesine karar verildi.

Ortalama 3190 gr (2500 - 3910 gr) ağırlığında 36 adet yetişkin New Zealand türü albino tavşan çalışmaya dahil edildi. Denekler, Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi'nden temin edildi. Çalışma boyunca deneklerin bakım ve takibi aynı merkezde standart koşullar altında yapıldı. Oda sıcaklığı 22 ± 2 °C'de tutuldu. Her kafeste bir deney hayvanı olacak şekilde 12 saat karanlık 12 saat aydınlık döngüler halinde denekler izlendi. Standart beslenme yemleri ve su ile kısıtlama olmaksızın deneklerin beslenmeleri sağlandı.

Deneysel prosedürlere geçilmeden önce, tüm deneklerin genel durum değerlendirmeleri ve nazal septum muayeneleri yapılarak septumlarının sağlam ve sağlıklı olduğu teyit edildi.

3.1. Deneysel Dizayn ve Grupların Oluşturulması

Deneysel çalışma üç aşamaya ayrıldı. Her bir aşama aynı kişiler tarafından standart prosedür uygulanarak gerçekleştirildi.

Birinci aşama; cilt fleplerinin eleve edilmesi, osteotomi yapılması, kıkırdak greftin ve TZF'nin hazırlanması.

İkinci aşama; nazal septal perforasyon oluşturulması ve onarılması.

Üçüncü aşama; nazal kemiklerin repoze edilmesi ve cilt fleplerinin suture edilmesi.

Kontrol grubu (K): Deneklerde 10x10 mm büyüklüğünde nazal septal perforasyon oluşturuldu. Bilateral inferoposterior bazlı mukozal flepler hazırlandı. Mukozal flepler perforasyon alanına rotate edilerek perforasyon kapatıldı. İnterpozisyonel greft materyali kullanılmadı, TZF uygulanmadı.

Bölünmüş kıkırdak grubu (B): Deneklerde 10x10 mm boyutunda nazal septal perforasyon oluşturuldu. Bilateral inferoposterior bazlı mukozal flepler hazırlandı. Aurikuladan bilateral perikondriyumu korunarak 12x12 mm boyutlarında blok halde kıkırdak greft alınıp 1*1 mm boyutunda dilimlendi. Bilateral mukozal flep ve interpozisyonel greft materyali olarak bölünmüş kıkırdak greft kullanılarak perforasyon onarıldı, TZF uygulanmadı.

Bölünmüş kıkırdak ve TZF grubu (BT): Deneklerde 10x10 mm boyutunda nazal septal perforasyon oluşturuldu. Bilateral inferoposterior bazlı mukozal flepler hazırlandı. Aurikuladan bilateral perikondriyumu korunarak 12x12 mm boyutlarında blok halde kıkırdak greft alındı ve blok kıkırdak, 1*1 mm'lik kıkırdaklara bölündü. Kıkırdak alınmayan aurikula marjinal veninden 10 cc kan alınıp TZF hazırlandı. Hazırlanan fibrin mesh arasına bölünmüş kıkırdaklar yerleştirildi. Bilateral mukozal flep ve interpozisyonel greft materyali olarak etrafı TZF ile kaplı bölünmüş kıkırdak kullanılarak perforasyon onarıldı.

3.2. Anestezi Uygulanması

Deneklerin beslenmeleri cerrahi prosedürden 6 saat önce kesildi. Cerrahi odaya getirilmelerinin ardından, deneklerin ağırlıkları ölçülüp kaydedildi. Grupları ve numaraları kulaklarına yazıldı. Ketamin Hidroklorür (ketasol %10 10 ml Richterpharma) 35mg/kg ve Ksilazin Hidroklorid (xylazinbio %2 Bioveta) 5mg/kg

olacak şekilde intramuskuler (İM) uygulanarak anestezi sağlandı. Denekler spontan solunuma bırakıldı. Anestezi derinliği ve ağrı kontrolü için ekstremitelere çekme refleksi kontrol edilip tam anestezi sağlandıktan sonra deneysel prosedürlere geçildi. Deneklerin tümüne aynı prosedürler uygulandı.

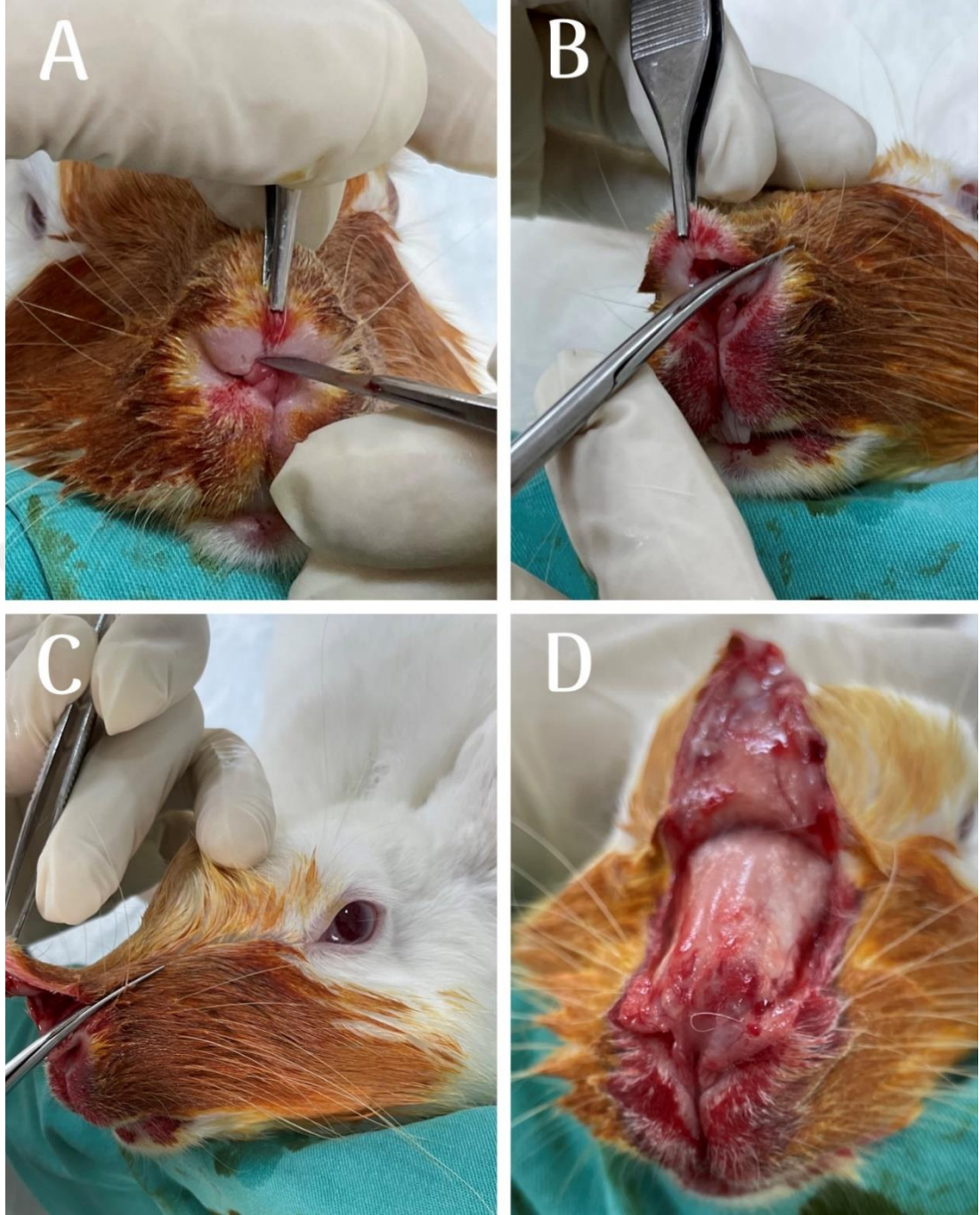
3.3. Nazal Septal Perforasyon Oluşturulması

Denekler, anestezi altında steril masaya alınarak cerrahi saha %10'luk povidon iyot çözeltisiyle boyandı. İnsizyon başlangıç alanına ve nazal dorsuma seyreltilmiş 1/200.000 adrenalinli lidokain infiltre edildi (Resim 3.1).



Şekil 3.1: Deneklerin burnuna lokal anestezik madde uygulanması

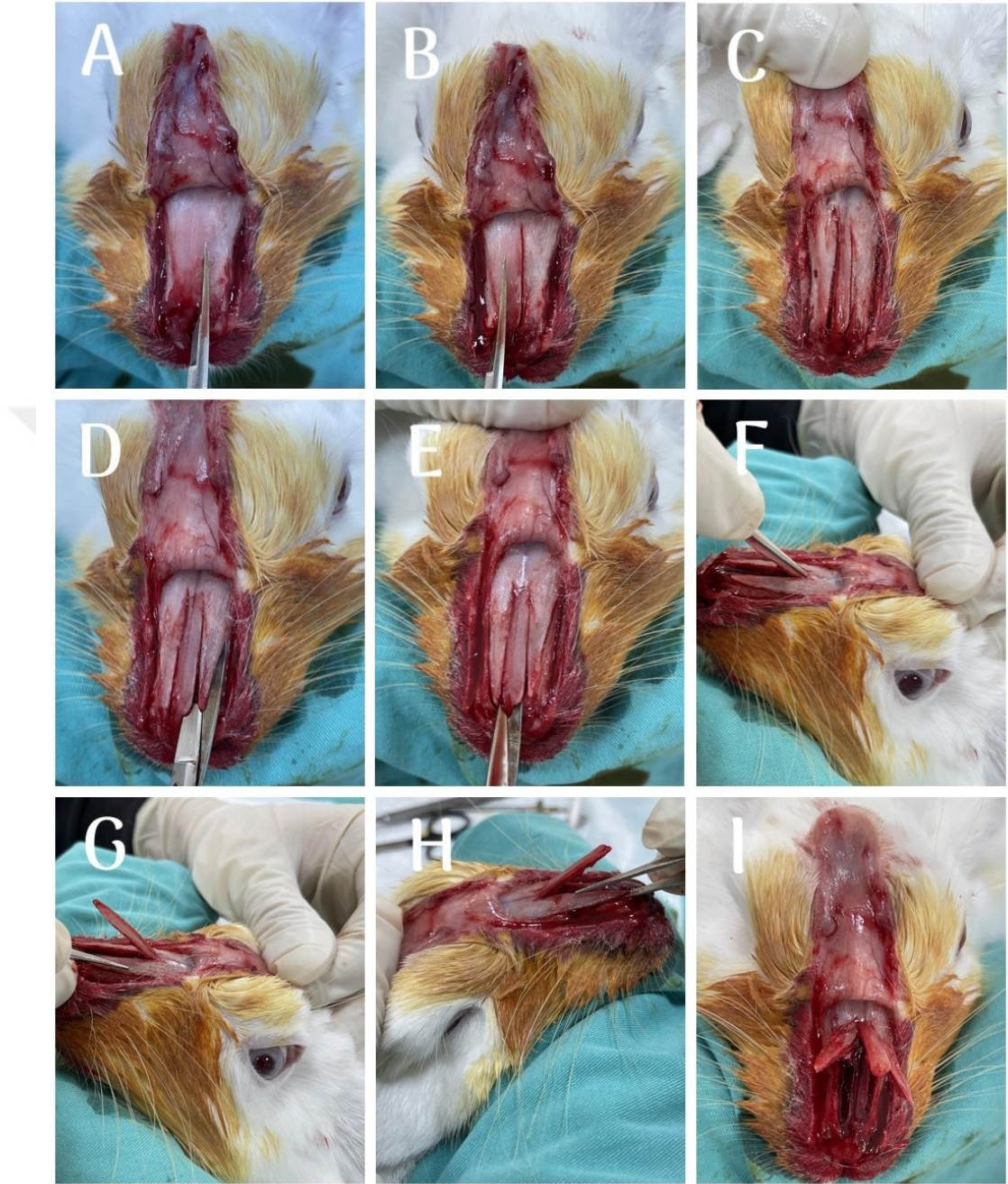
Cilt ve cilt altı dokular midkolumellar insizyon ile geçilip nazal dorsum ortaya konuldu. Midkolumellar insizyon esnasında nostrillere zarar verilmemesine dikkat edildi. Cilt ve cilt altı dokular nazal dorsum üzerinden eleve edildi. Cilt, burun uzun aksına paralel olacak şekilde her iki tarafta kesilerek yeterli ekspozure elde edildi (Resim 3.2).



Şekil 3.2: Cilt fleplerinin eleve edilmesi. A) Midkolumellar insizyon, B,C) Nostrillere zarar vermeden alar kıkırdak üzerinden elevasyonun ilerletilmesi, D) Cilt flebinin hazırlanmış hali

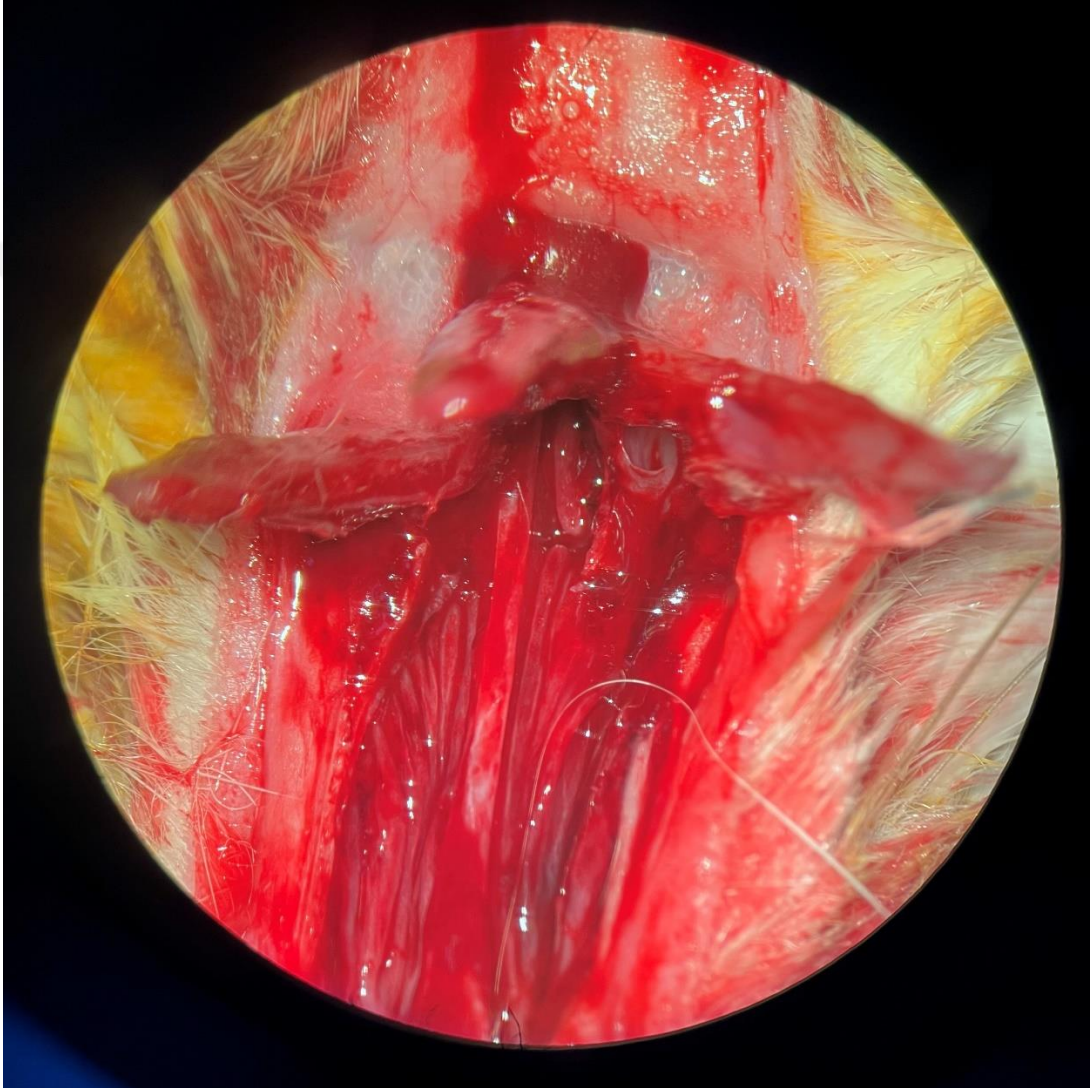
Yeterli exposure elde edilmesinin ardından, alar kıkırdakların medial ve lateral kruraları korunarak, septumun her iki yanına yapılan sagittal plandaki 2 mm'lik insizyonlar ile nazal kemiklerin kaudal ucu ortaya konuldu. Cerrahi makas ile, yapılan insizyondan girilip nazal kemiğe medial ve lateral osteotomiler yapıldı. Nazal septum ile bağlantısı kesilen nazal kemikler kraniyal uçtaki bağlantılarına

zarar vermeden eleve edildi (Resim 3.3). Nazal kemiklerin periost ile bağlantısı korunarak tamamen ayrılmamaları sağlandı.



Şekil 3.3: Osteotomilerden sonra nazal septumun ortaya konulması. A, B, C, D) Nazal kemiklere yapılan osteotomiler, E) Nazal kemiğin septumla olan bağlantısının kesilmesi, F, G, H) Nazal kemiklerin kranial uçlarının korunarak septumun ortaya konulması için hareketlendirilmesi, I) Nazal septumun makroskopik olarak ortaya konulmuş hali

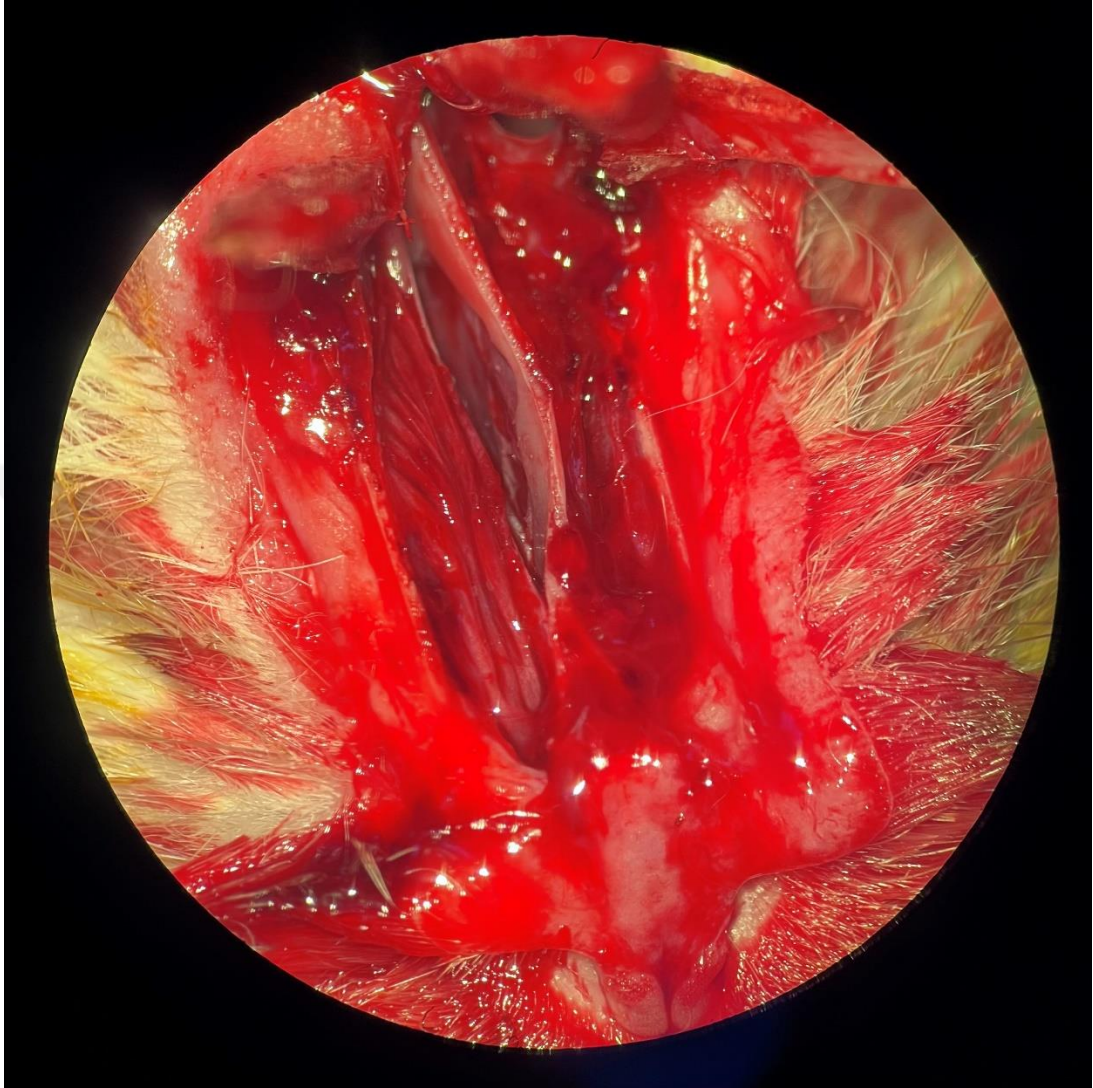
Nazal septumun tam eksposuru ameliyat mikroskopu ile ventral nazal konka lateralize edilmesi ile sağlandı (Resim 3.4). Ventral nazal konka, cerrahi prosedürler uygulandıktan sonra fleplerin ve yerleştirilen interpozisyonel greftin stabilizasyonunun sağlanması için işlem öncesi yerine getirildi. Hava yolu fizyolojisinin bozulmaması ve flep-greft stabilizasyonunun sağlanması için ventral nazal konka eksize edilmedi.



şekil 3.4: Septum perforasyonu oluşturmadan önce nazal septum ve ventral nazal konkanın mikroskopik görünümü

Nazal septumun ortaya konulduktan sonra nazal septal perforasyon oluşturma aşamasına geçildi. Nazal septal perforasyon Yücebaş ve ark. ve Ulusoy ve ark.'larının tarif ettiği şekilde oluşturuldu[44, 60]. Ölçümler ve işaretlemeler yapılıp kıkırdak septum ve bilateral mukoperikondriyum 10x10 mm büyüklüğünde çıkarılarak nazal septumda tam kat anatomik bir defekt oluşturuldu (Resim 3.5). Bu

aşamaya kadar olan prosedürler tüm deneklere standart olarak tek cerrah tarafından uygulandı.

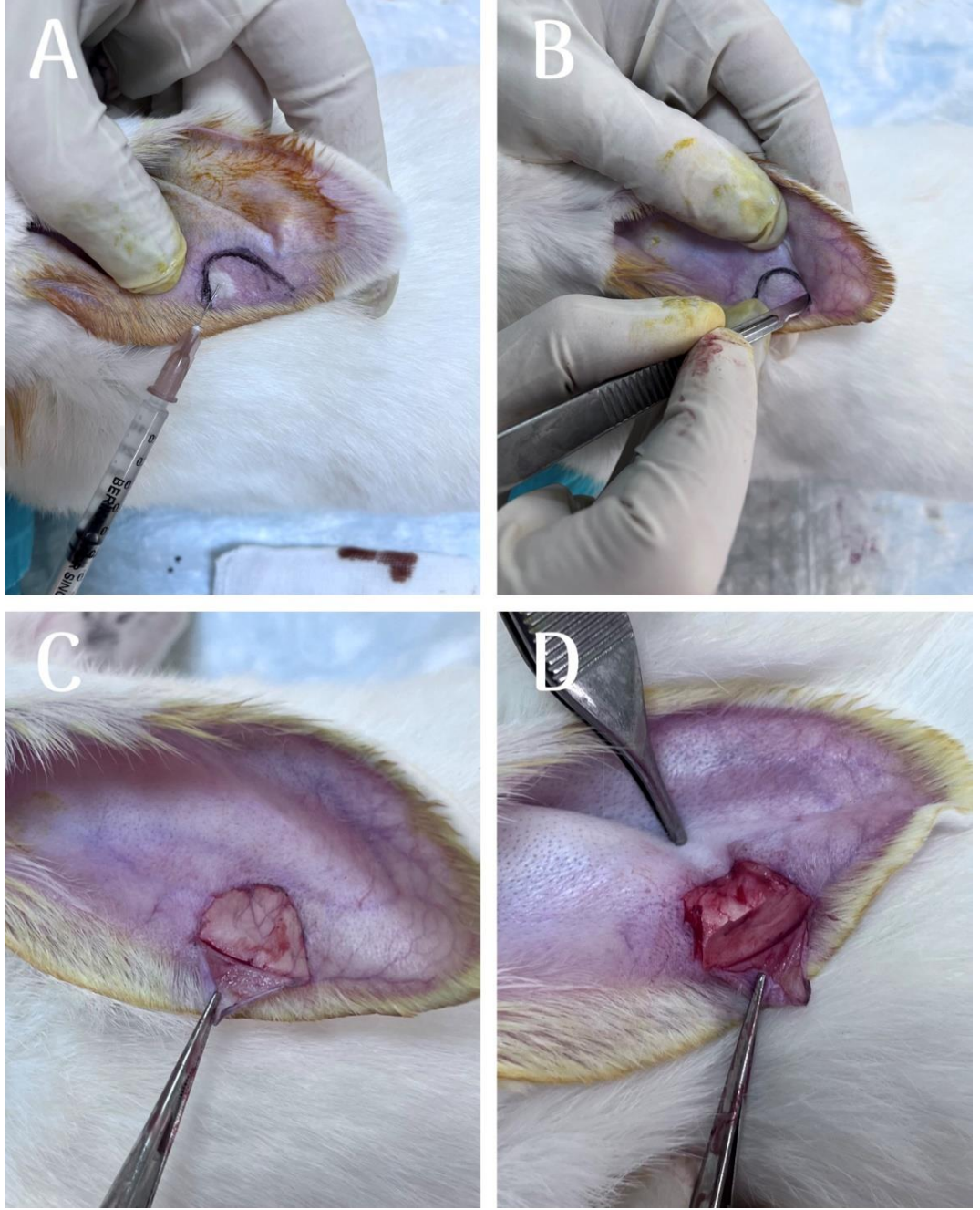


Şekil 3.5: Nazal septal perforasyon oluşturulmasının ardından septumun mikroskopik görünümü

3.4. Kıkırdak Greft Elde Edilmesi ve Hazırlanması

Deneklerin aurikula arter ve venleri, transluminasyon ile belirlenip uygun donör saha işaretlendi. Ardından sahaya seyreltilmiş adrenalinli lokal anestezi infiltrate edildi. Aurikula cildi üzerine “U” şeklinde insizyon yapılarak aurikula cildi, altındaki perikondrium korunarak eleve edildi. Yeterli ekspozure sağlandıktan sonra kıkırdak üzerine yapılan insizyon ile karşı tarafa geçilerek bilateral perikondrium kıkırdak üzerinde kalacak şekilde elevasyon tamamlandı (Resim 3.6). Yaklaşık

12x12 mm'lik en-blok kıkırdak elde edildi. Donör alan absorbabl suture ile primer suture edildi.



Şekil 3.6: Aurikuladan kıkırdak greft elde edilmesi. A) Lokal anestezi madde uygulanması B) Cilt insizyonu C,D) Bilateral elevasyon sonrası kıkırdak greftin serbestleştirilmesi

Kıkırdak greft, perikondriyumunu korunarak 15 numara bistüri yardımı ile 1x1 mm'lik parçalara bölündü(Resim 3.7).



Şekil 3.7: Blok kıkırdığın bölünerek 1*1 mm'lik boyutlara getirilmesi

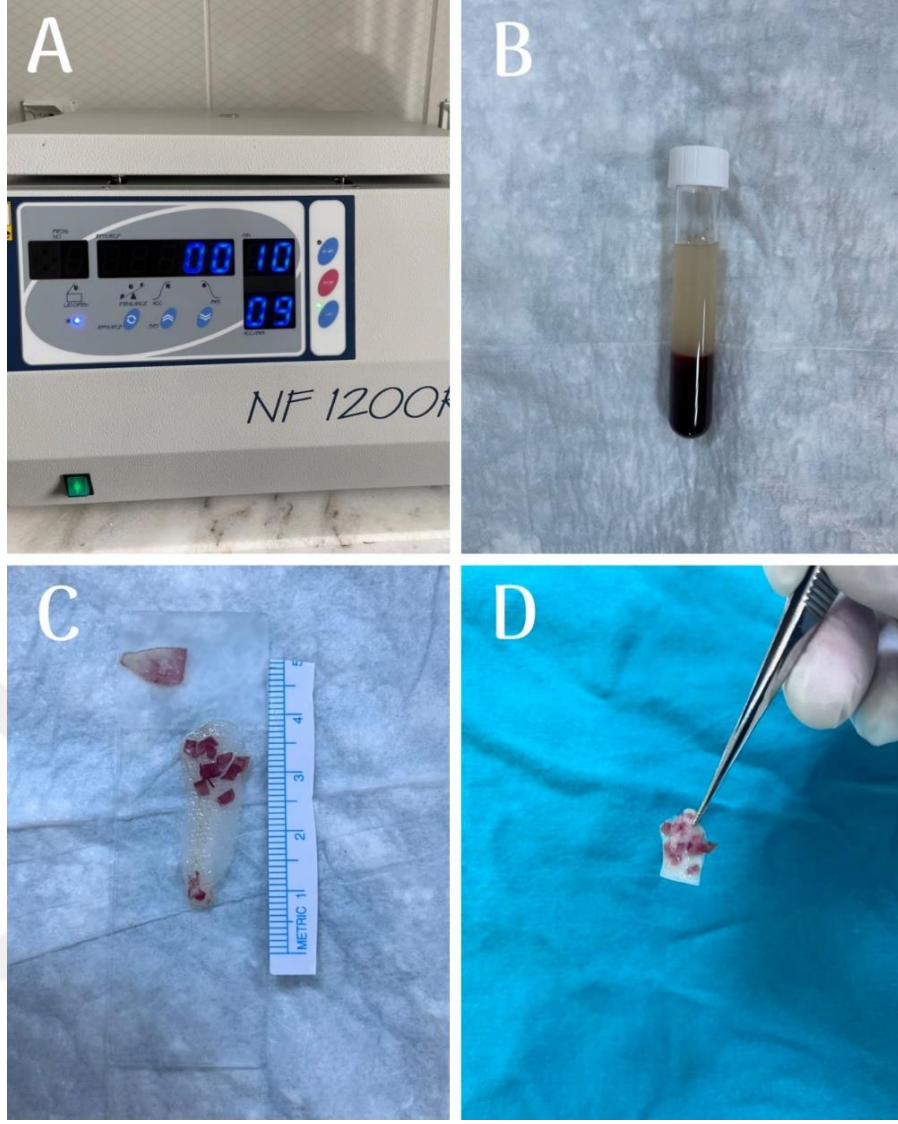
3.5. TZF Elde Edilmesi ve Hazırlanması

Deneklerin kıkırdak greft alınmayan aurikula santral venleri transluminasyon yöntemiyle belirlendi. Aurikula üzerindeki tüyler 15 numaralı bistüri yardımıyla tıraş edilerek santral venin görünürlüğü artırıldı. Kan alınmadan önce ven etrafı alkollü pamuk ile dezenfekte edildi. Ardından, enjektör ve sarı renkli intraket yardımıyla 10 cc kan alındı(Resim 3.8). Santral ven üzerine beş dakika boyunca bası yapılarak kanama kontrolü sağlandı.



Şekil 3.8: TZF hazırlanması için venöz kan alınması

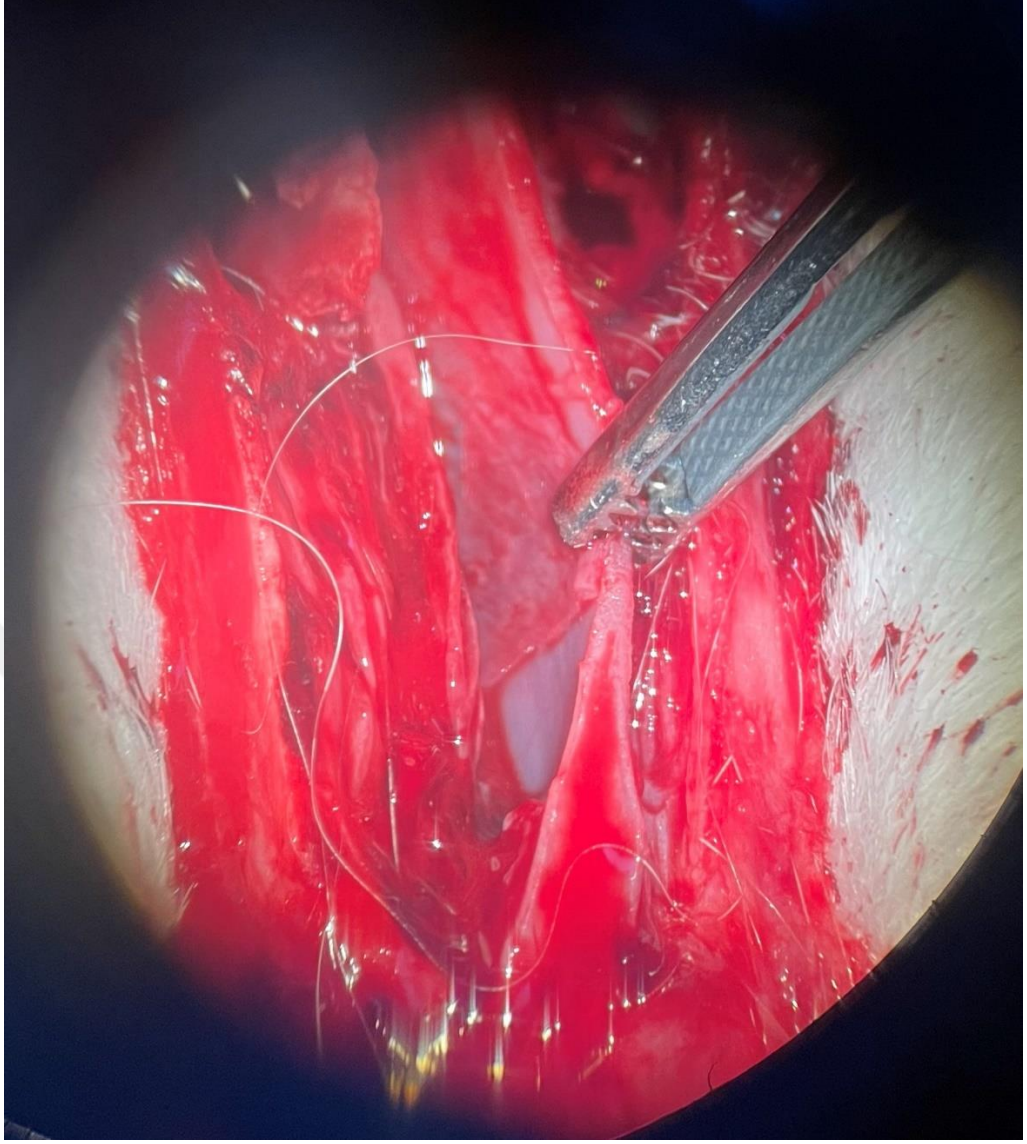
Alınan kan, bekletilmeksizin antikoagülan içermeyen cam tüplere aktarılıp, santrifüj cihazında 3000 devirde 10 dakika santrifüjlenerek Choukroun ve arkadaşlarının tarif ettiği şekilde TZF hazırlandı[14]. Elde edilen TZF, membran haline getirildikten sonra üzerine 1*1 mm'lik bölünmüş kıkırdaklar kümelenmeyecek şekilde yerleştirildi. Bölünmüş kıkırdaklar, iki yanı TZF ile kaplı 12*12 mm'lik interpozisyonel greft materyali olacak şekilde hazırlandı(Resim 3.9).



Şekil 3.9: TZF ile sarılı bölünmüş kıkırdak greftin hazırlanması. A) TZF hazırlamak için kullanılan santrifüj cihazı, B) Santrifüj işlemi sonrası elde edilen TZF'nin cam tüpteki görünümü, C) TZF ve bölünmüş kıkırdak greftlerin birleştirilmeden önceki hali, D) TZF ile kombine edilmiş bölünmüş kıkırdaklar

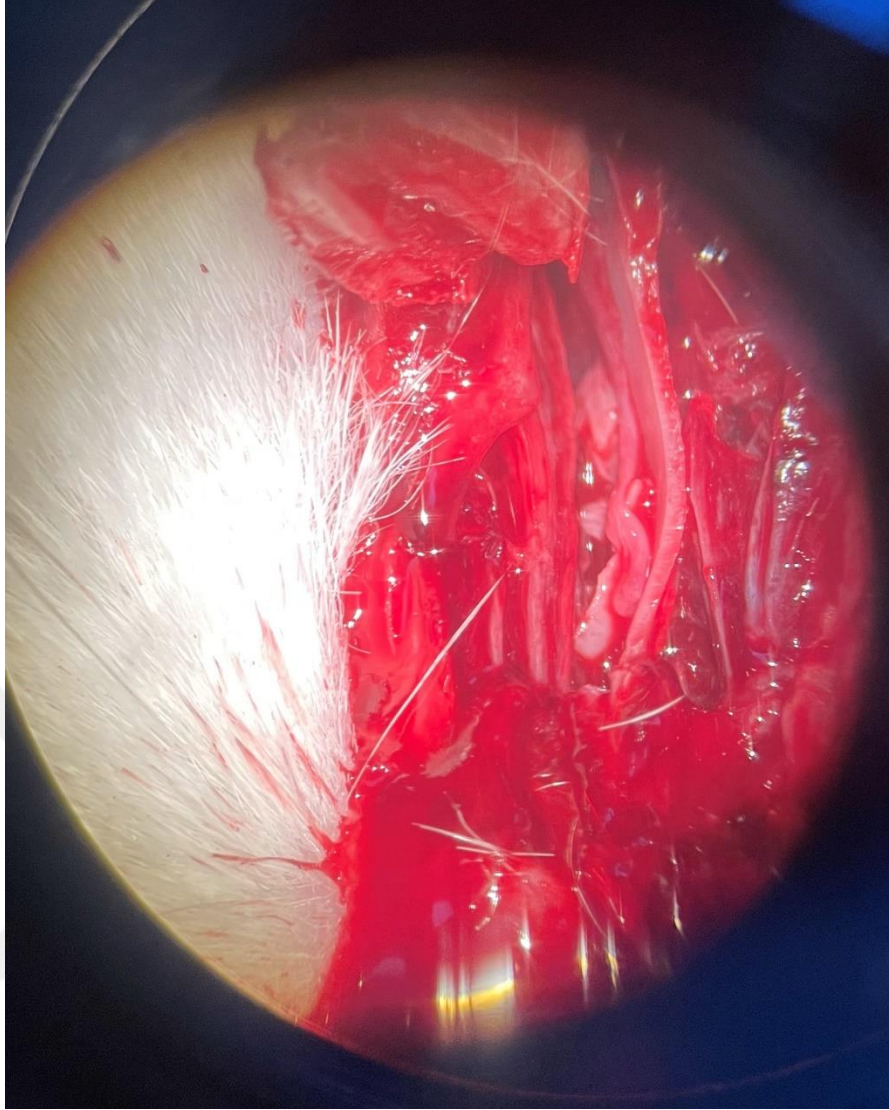
3.6. Nazal Septal Perforasyon Onarılması

Kontrol grubunda(K); perforasyon sadece inferoposterior bazlı bilateral mukozal flep kullanılarak onarıldı (Resim 3.10), interpozisyonel greft materyali ve TZF kullanılmadı.



Şekil 3.10: Kontrol grubunun bilateral mukozal flep ile onarımı. Sağ nazal kaviteden mikroskopik görünüm

Bölünmüş kıkırdak grubunda (B); onarım inferoposterior bazlı bilateral mukozal flep ve interpozisyonel bölünmüş kıkırdak greftler ile yapıldı (Resim 3.11). TZF kullanılmadı.



Şekil 3.11: Bölünmüş kıkırdak greftlerle onarım. İnterpozisyonel greft materyali olarak bölünmüş kıkırdakların mukozal fleplerin arasına yerleştirilmesi, sağ nazal kaviteden görünüm

Bölünmüş kıkırdak ve TZF grubunda (BT); inferoposterior bazlı bilateral mukozal flep ve interpozisyonel TZF ile sarılmış bölünmüş kıkırdak greftler ile onarım yapıldı (Resim 3.12).



Şekil 3.12: TZF ile sarılı bölünmüş kıkırdak greftlerle onarım. İnterpozisyonel greft materyali olarak TZF ile sarılı bölünmüş kıkırdak greftlerin septum perforasyonu alanına yerleştirilmesi, sağ nazal kaviteden görünüm

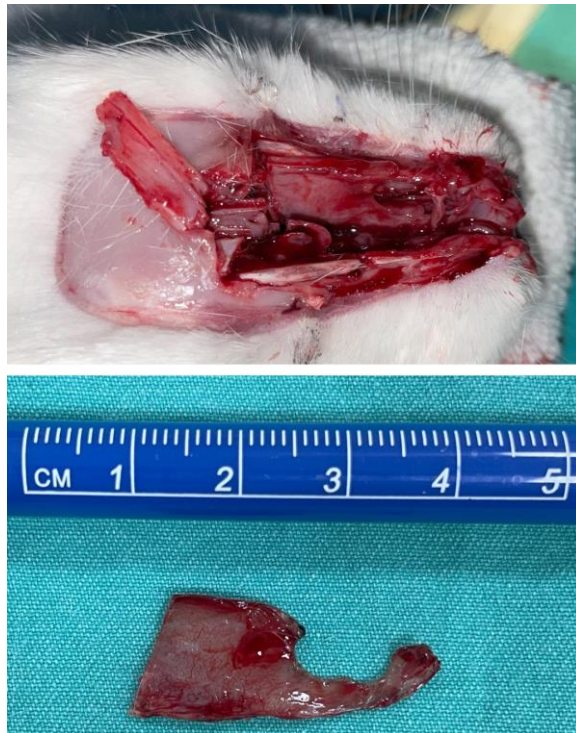
3.7. İnsizyonların ve Fleplerin Kapatılması

Perforasyon onarımının ardından, tüm gruplarda standart prosedür olan, insizyonların kapatılması aşamasına geçildi. Nazal kemikler repoze edildi. Daha sonra, laterale doğru eleve edilen sağlam periost, nazal kemikler üzerine örtülerek primer suture edildi. Cilt flepleri yerine yatırılarak primer suture edildi. Deneklerin tüylerinin fleplerin altına ve insizyon kenarlarından içeriye girmemesi için sutureler matris olarak atıldı.

3.8. Postoperatif Takip ve Sakrifikasyon

Planlanan prosedürlerin sonunda denekler sessiz ve loş bir ortama alınıp uyanmaları beklendi. Uyanma esnasında deneklerin solunumu takip edildi. Uyanan denekler kafeslerine alındı. Denekler, cerrahi işlem sonrası sakrifikasyon işlemine kadar rutin bakım hizmetlerinin dışında günde bir kez solunum, kanama ve diğer komplikasyonlar açısından takip edildi. Postoperatif analjezi amacı ile deneklerin içme sularına 1-2mg/kg parasetamol eklendi. Postoperatif 1 hafta boyunca, İM 50mg/kg/gün sefazolin uygulandı.

Denekler, cerrahi prosedürden 30 gün sonra sakrifiye edildi. Deneklere, aurikula marjinal venine açılan damar yolu ile yüksek doz anestezi uygulanarak ötenazi işlemi yapıldı. Deneklerin ölümü, kornea refleksi ve kalp tepe atımı dinlenerek kesinleştirildi. Deneklerin cilt flepleri eleve edildi, önceki osteotomi sınırlarından kesilerek nazal kemikleri çıkarıldı. Nazal septum eksize edilmeden makroskopik olarak septal perforasyon kapanma durumları, enfeksiyon ve sineşi durumları kontrol edilip kaydedildi. Makroskopik değerlendirmeden sonra, septum bütün olarak eksize edilip histopatolojik değerlendirme için saklandı(Resim 3.13).



Şekil 3.13: Patolojik inceleme için örneklerin elde edilmesi. Nazal septumun rezeke edilmesi aşaması ve rezeke edildikten sonraki görünümü

Elde edilen örnekler, yön belirtmek için sütür yardımıyla işaretlendi. Örnekler, üzerinde deney grupları ve denek numaraları yazılı tamponize %10'luk formaldehit içeren patoloji kaplarına konulup fikse edildi ve histopatolojik incelemeye gönderildi.

3.9. Makroskopik Değerlendirme

Nazal septum eksizyonu öncesi denekler; makroskopik olarak perforasyon kapanması, enfekte görünüm ve çevre dokulara sineşi açısından değerlendirildi. Bu değerlendirme için aşağıdaki skarlama sistemi kullanıldı.

A. Perforasyon kapanması

0: Perforasyon var

1: Perforasyon tam kapalı- perforasyon yok

B. Enfekte görünüm

0: Enfektif görünüm yok

1: Enfeksiyon bulguları mevcut

C. Sineşi

0: Sineşi yok

1: Sineşi mevcut

3.10. Histopatolojik Değerlendirme

Histopatolojik değerlendirme, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi patoloji laboratuvarında gerçekleştirildi. Örneklerden kesitlerin alınması ve örneklerin mikroskopisi, değerlendirmeyi yapacak patoloji uzmanı ve kulak burun boğaz uzmanı tarafından yapıldı. Histopatolojik değerlendirmeler, bu alanda ayrıca tecrübesi olan aynı patoloji uzmanı tarafından yapıldı. Deneklerin nazal septumundan alınan doku örnekleri, parafine gömülmüş bloklaya işlemine kadar rutin işlemlerden önce %10 nötr tamponlu formalinde sabitlendi. Mikrotom

yardımıyla dört mikrometre kalınlığında kesitler elde edildi ve hematoxilen-eozin, masson trikrom kullanılarak boyandı. Bu doku örneklerinde reepitelizasyon, vaskülarizasyon, nekroz, dev hücre, apse, fibrozis (bağ dokusu gelişimi), yeni kırık oluşumu, yabancı cisim reaksiyonu, nötrofil lökosit, lenfosit ve plazma hücresi ile eozinofil lökosit infiltrasyonu değerlendirildi. Kartilaj viabilitesi; kondroid matriks metakromazisine ve lakunada kondrosit çekirdeklerinin varlığına göre belirlendi. Matriks metakromazisi ve kondrosit çekirdeklerinin olmaması nekrotik kırık dokusu olarak değerlendirildi.

A. Kartilaj viabilitesi

0: yok

1: var

B. Fibrozis (Bağ dokusu gelişimi)

0: Fibrozis yok (Bağ dokusu gelişimi yok)

1: İki yara dudaklarını birleştirmeyen az miktarda fibrozis (bağ dokusu) mevcut

2: İki yara dudaklarını birleştiren ve perforasyon boşluğunu dolduran miktarda fibrozis (bağ dokusu) mevcut

C. Diğer Histopatolojik Bulgular (reepitelizasyon, vaskülarizasyon, yeni kırık oluşumu, nekroz, nötrofil, apse, lenfosit plazma hücreleri, dev hücre, yabancı cisim reaksiyonu)

0: Yok (bulgu yok)

1: Hafif(bulguların varlığı, örneğin az miktarda yeni kırık oluşumu izlenmesi)

2: Belirgin (yaygın bulguların varlığı, örneğin belirgin olarak yeni kırık oluşumu izlenmesi)

3.11. İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler R versiyon 4.1.2 (The R Foundation for Statistical Computing, Viyana, Avusturya; <https://www.r-project.org>) ile gerçekleştirildi. Verilerin dağılımının normalliği Shapiro-Wilk normallik testi kullanılarak kontrol edildi ve varyans homojenliğini değerlendirmek için Levene testi kullanıldı. Gruplardaki hayvanların başlangıç ağırlıkları ve sakrifikasyon ağırlıkları gibi parametrik veriler, ortalama $\pm$ standart sapma (SD) olarak sunuldu ve Welch F testi ardından Games-Howell post-hoc testi ve tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ardından Tukey HSD post-hoc testi ile karşılaştırıldı. Histopatolojik ve makroskobik bulgular gibi parametrik olmayan veriler ortalama $\pm$ ortalamanın standart hatası (SEM) olarak ifade edildi ve Kruskal-Wallis testi ardından Dunn's post-hoc testi ve yanlış keşif oranı (FDR) düzeltme yöntemi kullanılarak analiz edildi. Ayrıca, bölünmüş kıkırdak ve bölünmüş kıkırdak + TZF grupları arasındaki kıkırdak viabilitesini karşılaştırmak için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Gruplar arasında fibrozis skorlarının alt grup karşılaştırması, Fisher-Freeman-Halton Testi ardından İki Oran Z-Testi ile yapıldı. Sonuçlar, $p < 0.05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 36 denekten, kontrol ve bölünmüş kıkırdak + TZF grubundan birer tane olmak üzere 2'si, uygulanan anestezi ve cerrahi işlemi tolere edemeyerek kaybedildi. Çalışmanın bulguları, kalan 34 denek üzerinden değerlendirildi.

Gruplar başlangıç ve sakrifikasyon ağırlıkları açısından karşılaştırıldığında benzerdi(sırayla $p=0,987$, $p=0,775$)(Tablo 2).

Tablo 2: Deneklerin başlangıç ve sakrifikasyon ağırlıklarının karşılaştırılması.

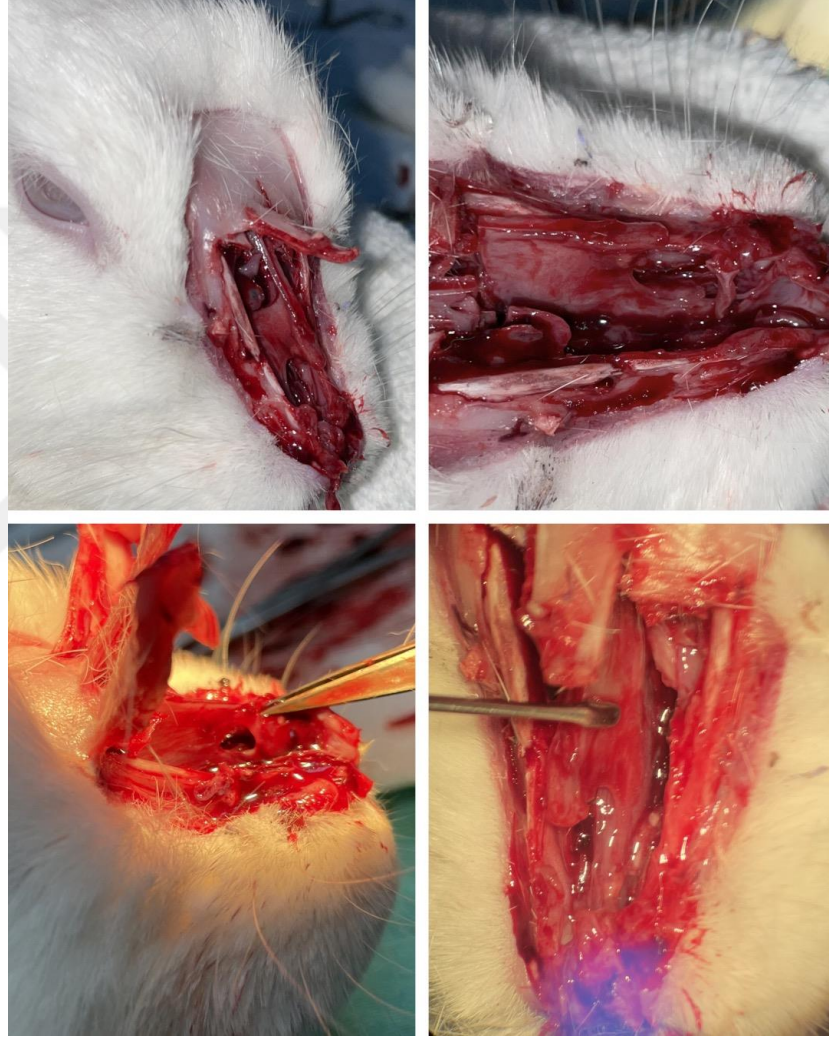
	Çalışma Grupları			p-value
	Kontrol (n=11)	Bölünmüş Kıkırdak (n=12)	Bölünmüş Kıkırdak+TZF (n=11)	
Deneklerin başlangıç ağırlığı(g)	3171.82 ± 35.13	3160.83 ± 81.06	3150 ± 135.58	.987 ¹
Deneklerin sakrifikasyon ağırlığı(g)	3170 ± 47.43	3083.33 ± 90.04	3090.91 ± 127.87	.775 ¹

Veriler ortalama ± SD veya ortalama ± SEM olarak sunuldu.

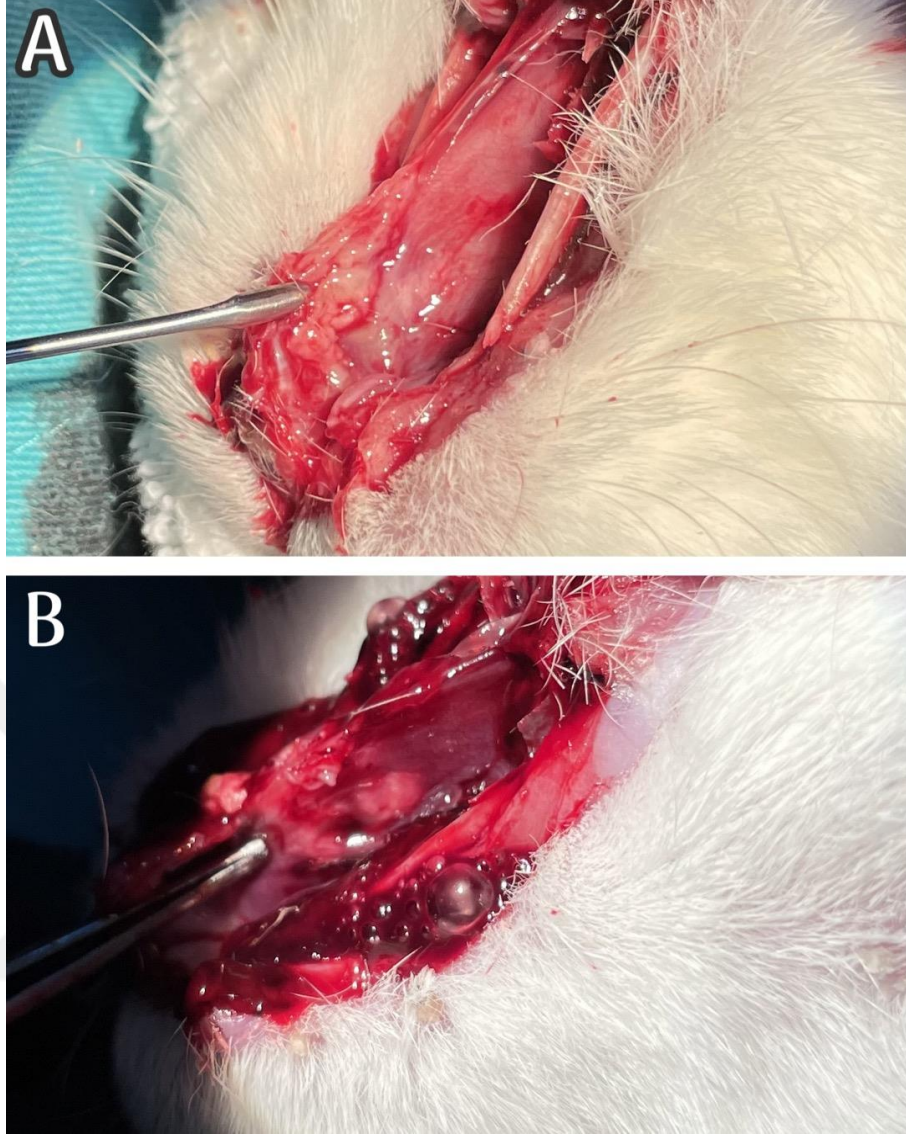
¹ One-Way ANOVA

4.1. Makroskopik Bulgular

Kontrol grubundaki tüm deneklerde, perforasyonların kapanmadığı izlendi (perforasyon kapanma oranı %0)(Şekil 4.1). Bununla birlikte, bölünmüş kıkırdak grubunda perforasyon kapanma oranı %66,7 (8/12) iken; bölünmüş kıkırdak + TZF grubunda %81,8 (9/11) olarak bulundu(Şekil 4.2).

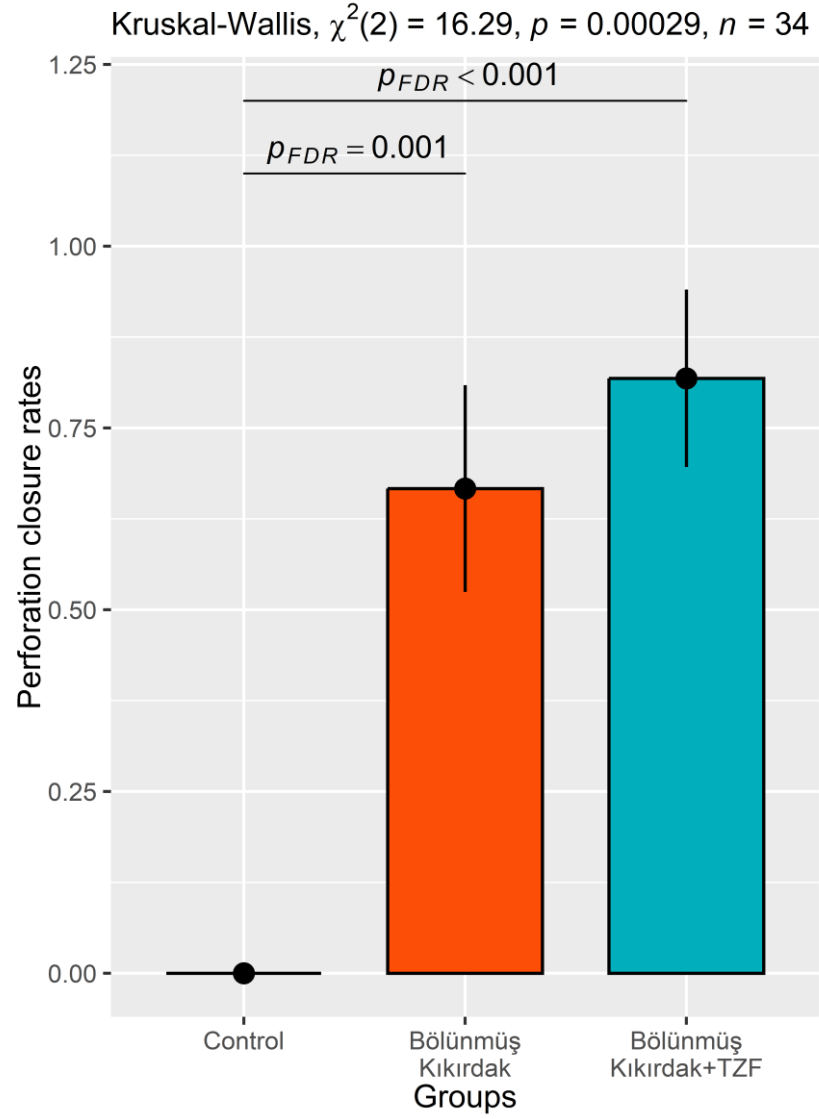


Şekil 4.1: Kontrol grubundaki kapanmamış perforasyonların makroskopik görünümü



Şekil 4.2: Bölünmüş kıkırdak ve bölünmüş kıkırdak + TZF gruplarında tamamen kapanmış septumların makroskopik görünümü. A) Bölünmüş kıkırdak grubundan makroskopik görünüm B) Bölünmüş kıkırdak+TZF grubundan makroskopik görünüm

Perforasyon kapanma oranları açısından gruplar kıyaslandığında; bölünmüş kıkırdak ve bölünmüş kıkırdak + TZF gruplarında, perforasyon kapanma oranının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu izlendi($p<0,001$)(Şekil 4.3). Bölünmüş kıkırdak ve bölünmüş kıkırdak + TZF grupları kendi aralarında kıyaslandığında, bölünmüş kıkırdak + TZF grubunun perforasyon kapanma oranı daha yüksek olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı izlenmedi.



Şekil 4.3: Perforasyon kapanma oranları açısından grupların karşılaştırılması, kutu grafikleri. Veriler ortalama $\pm$ SEM olarak ifade edildi. İstatistiksel karşılaştırmalarda Kruskal Wallis testi kullanıldı.

Kontrol grubunda bir denekte, bölünmüş kıkırdak grubunda bir denekte, bölünmüş kıkırdak+TZF grubunda beş denekte perforasyon alanı ile ventral nazal konka arasında sineşi olduğu izlendi(Şekil 4.4). Sineşi skoru açısından gruplar kıyaslandığında; kontrol grubu 0.091 ± 0.091 , bölünmüş kıkırdak grubu 0.083 ± 0.083 iken bölünmüş kıkırdak+TZF grubunda sineşi skoru 0.455 ± 0.157 olarak bulundu(Tablo 4.2). Bölünmüş kıkırdak+TZF grubunda daha fazla denekte sineşi gelişmesine rağmen, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi($p=0,051$).

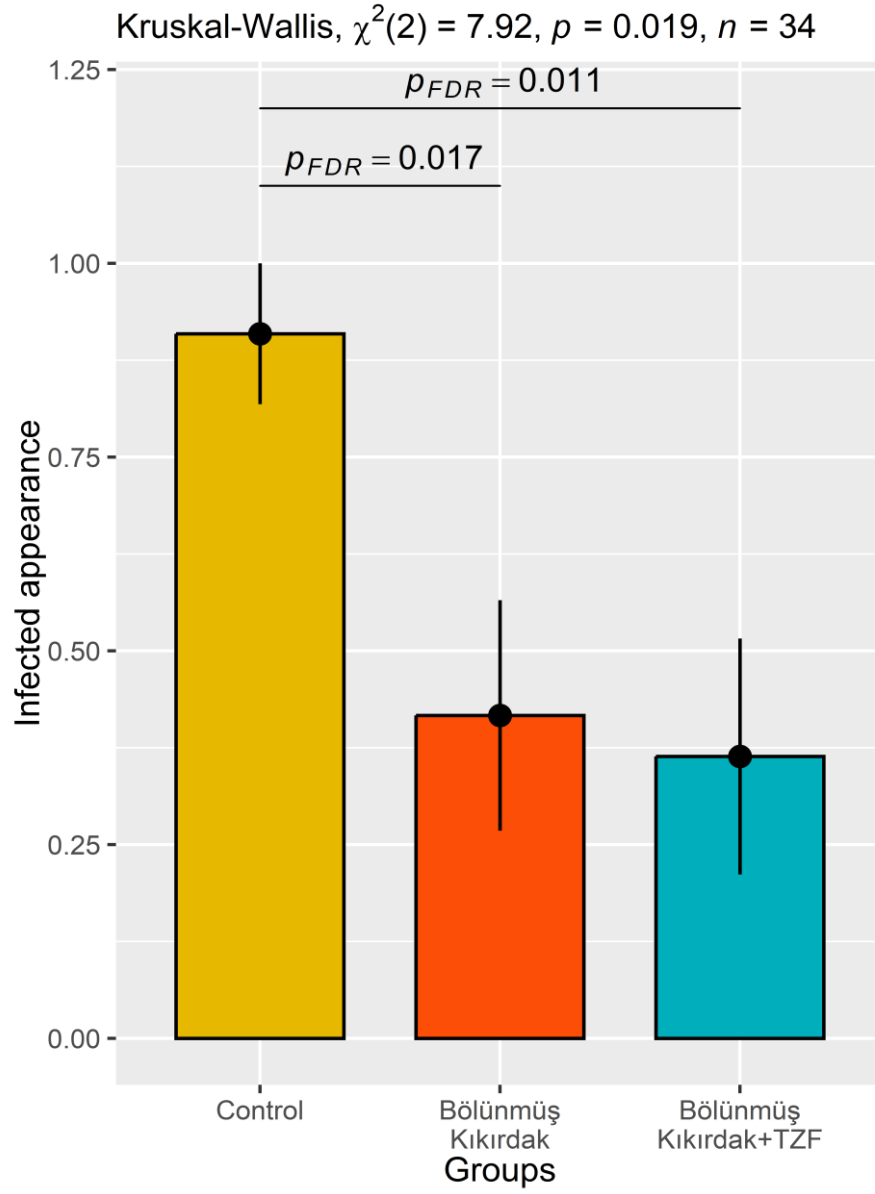


Şekil 4.4: Perforasyon etrafında sineşi görünümü. Bölünmüş kıkırdak grubunda ventral nazal konkaya sineşi gösteren perforasyon alanının sol nazal kaviteden görünümü

Gruplar enfekte görünüm skoru açısından kıyaslandığında, kontrol grubunda; bölünmüş kıkırdak ve bölünmüş kıkırdak+TZF grubuna göre enfekte görünüm skorunun istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu izlendi($p=0,019$)(Şekil 4.5, Şekil 4.6). Bölünmüş kıkırdak ve bölünmüş kıkırdak+TZF grubu kendi arasında kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılığın olmadığı saptandı(Şekil 4.6).



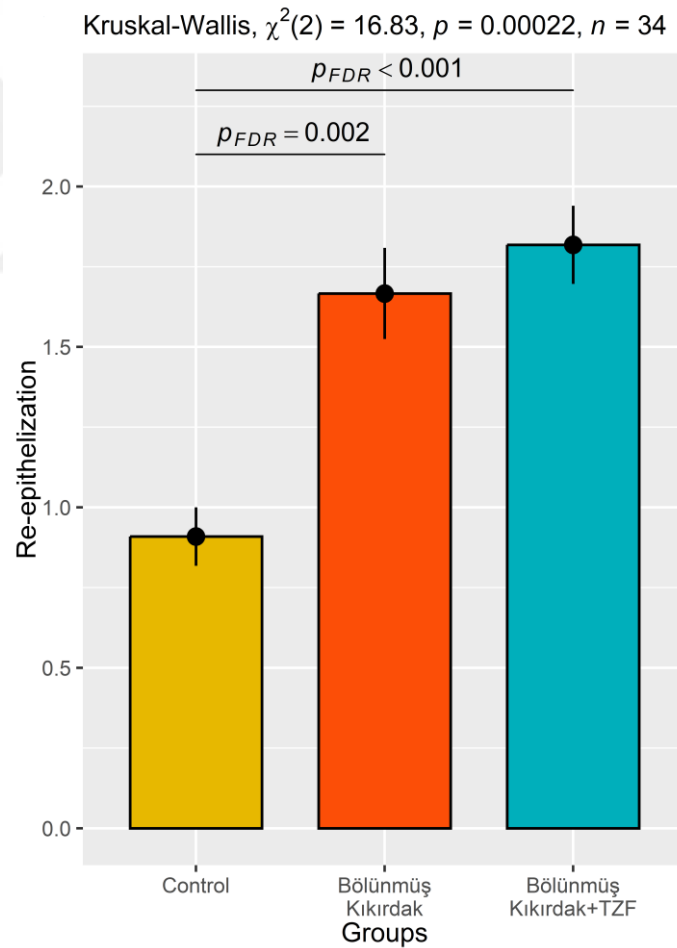
Şekil 4.5: Perforasyon alanında enfektif görünüm. Kontrol grubundaki bir deneğin nazal septumundaki enfektif sürecin sağ nazal kavite tarafından makroskopik olarak görünümü



Şekil 4.6: Enfekte görünüm skoru açısından grupların karşılaştırılması, kutu grafikleri. Veriler ortalama $\pm$ SEM olarak ifade edildi. İstatistiksel karşılaştırmalarda Kruskal Wallis testi kullanıldı.

4.2. Histopatolojik Bulgular

Gruplar re-epitelizasyon skoru açısından kıyaslandığında kontrol grubu 0.909 ± 0.091 , bölünmüş kıkırdak grubu 1.667 ± 0.142 iken bölünmüş kıkırdak+TZF grubunda re-epitelizasyon skoru 1.818 ± 0.122 olarak bulundu(Tablo 4.2)(Şekil 4.9A-B-C-D-F). Gruplar arasında re-epitelizasyon açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılıklar olduğu izlendi($p < 0,001$). Bölünmüş kıkırdak ve bölünmüş kıkırdak+TZF grubunda re-epitelizasyon skorunun, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla olduğu; bölünmüş kıkırdak ve bölünmüş kıkırdak+TZF grubu kendi arasında kıyaslandığında, re-epitelizasyon skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılığın olmadığı saptandı(Şekil 4.7).



Şekil 4. 7: Re-epitelizasyon skorları açısından grupların karşılaştırılması, kutu grafikleri. Veriler ortalama $\pm$ SEM olarak ifade edildi. İstatistiksel karşılaştırmalarda Kruskal Wallis testi kullanıldı.

Fibrozis skoru açısından gruplar kıyaslandığında; kontrol grubu 0.455 ± 0.157 , bölünmüş kıkırdak grubu 1.667 ± 0.142 iken bölünmüş kıkırdak+TZF grubunda fibrozis skoru 1.818 ± 0.122 olarak bulundu(Tablo 4.2)(Şekil 4.9F, 4.10A-B-C). Fibrozis skorlarının, gruplar arasında istatistiksel anlamda farklılık göstermediği izlendi($p=0,419$). Ancak, Fisher-Freeman-Halton testi ile gruplar, fibrozis seviyeleri açısından kıyaslandığında; iki yara dudağını birleştiren ve perforasyon boşluğunu dolduran miktarda fibrozis içeren deneklerin, bölünmüş kıkırdak ve bölünmüş kıkırdak+TZF grubunda, kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamda daha fazla olduğu izlendi($p<0,001$)(Tablo 3).

Vaskülarizasyon skoru açısından gruplar kıyaslandığında; kontrol grubu 1.273 ± 0.141 , bölünmüş kıkırdak grubu 1.000 ± 0.000 iken bölünmüş kıkırdak+TZF grubunda vaskülarizasyon skoru 1.091 ± 0.091 olarak bulundu(Tablo 3)(Şekil 4.9D-E, 4.10B). Vaskülarizasyon skoru açısından gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı izlendi($p=0,129$).

Nekroz skoru açısından gruplar kıyaslandığında; kontrol ve bölünmüş kıkırdak grubunda 0.000 ± 0.000 iken bölünmüş kıkırdak+TZF grubunda nekroz skoru 0.091 ± 0.091 olarak bulundu(Tablo 3). Nekroz skoru açısından gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı izlendi($p=0,352$).

Nötrofil skoru açısından gruplar kıyaslandığında; kontrol grubu 0.091 ± 0.091 , bölünmüş kıkırdak grubu 0.083 ± 0.083 iken bölünmüş kıkırdak+TZF grubunda nötrofil skoru 0.000 ± 0.000 olarak bulundu(Tablo 3). Nötrofil skoru açısından gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı izlendi($p=0,609$).

Lenfosit ve plazma hücresi skoru açısından gruplar kıyaslandığında; kontrol grubu 0.909 ± 0.251 , bölünmüş kıkırdak grubu 1.000 ± 0.123 iken bölünmüş kıkırdak+TZF grubunda lenfosit ve plazma hücresi skoru 1.091 ± 0.091 olarak bulundu(Tablo 3). Lenfosit ve plazma hücresi skoru açısından gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı izlendi($p=0,741$).

Apse skoru açısından gruplar kıyaslandığında; tüm gruplarda apse skorunun 0.000 ± 0.000 olduğu ve farklılık olmadığı görüldü, apse skoru açısından gruplar istatistiksel olarak değerlendirilemedi. Benzer şekilde, yabancı cisim reaksiyonu skoru ve dev hücre skoru açısından gruplar arasında farklılık olmadığı izlendi(Tablo 3).

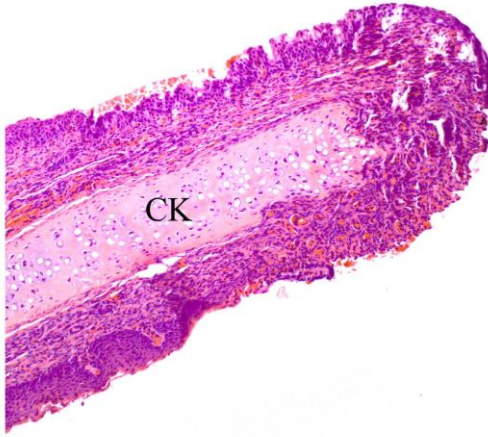
Yeni kıkırdak oluşumu skoru açısından gruplar kıyaslandığında; kontrol grubu 0.000 ± 0.000 , bölünmüş kıkırdak grubu 0.583 ± 0.149 iken bölünmüş kıkırdak+TZF grubunda yeni kıkırdak oluşumu skoru 0.364 ± 0.152 olarak bulundu(Tablo 3)(Şekil 4.9D-E). Yeni kıkırdak oluşumu skoru açısından gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı izlendi($p=0,303$).

Kıkırdak viabilite skoru açısından gruplar kıyaslandığında; bölünmüş kıkırdak grubu 1.000 ± 0.000 , bölünmüş kıkırdak+TZF grubu 0.909 ± 0.091 olarak bulundu(Tablo 3) (Şekil 4.9D-E-F, 4.10A-B-C). Kıkırdak viabilite skoru açısından gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı izlendi($p=0,338$).

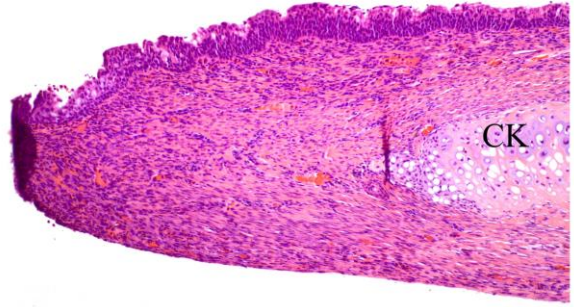
A



B

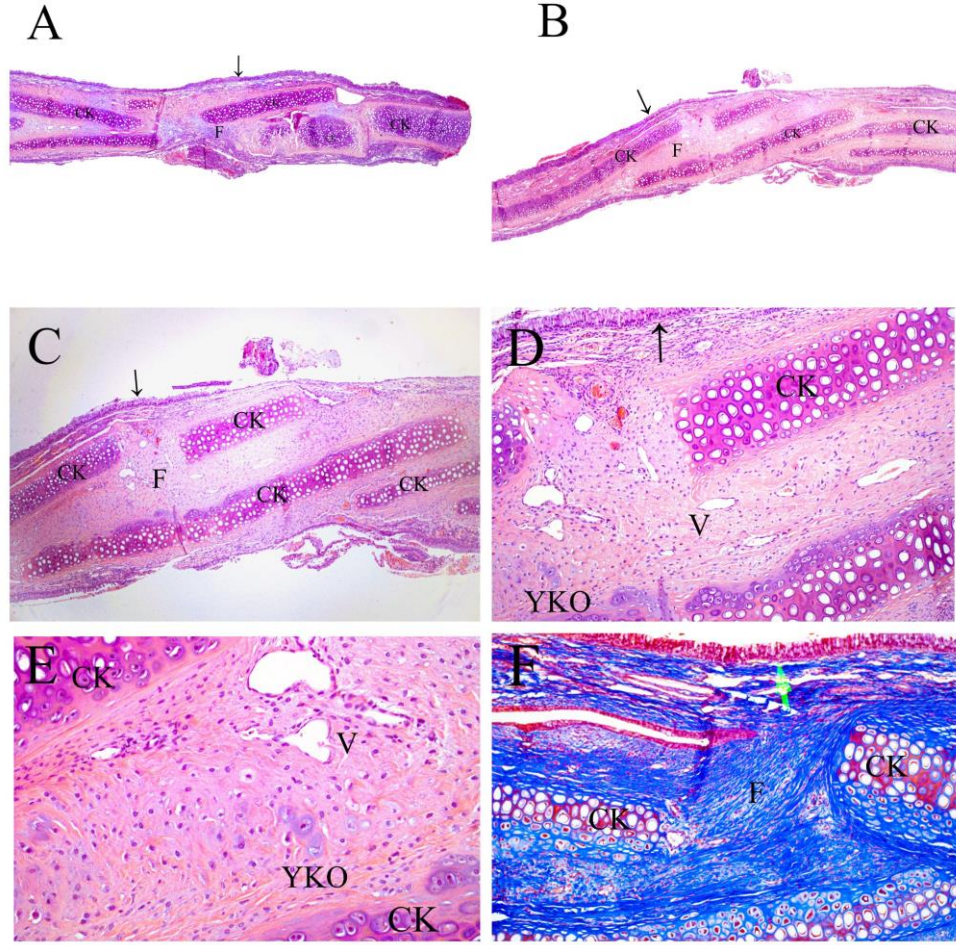


C



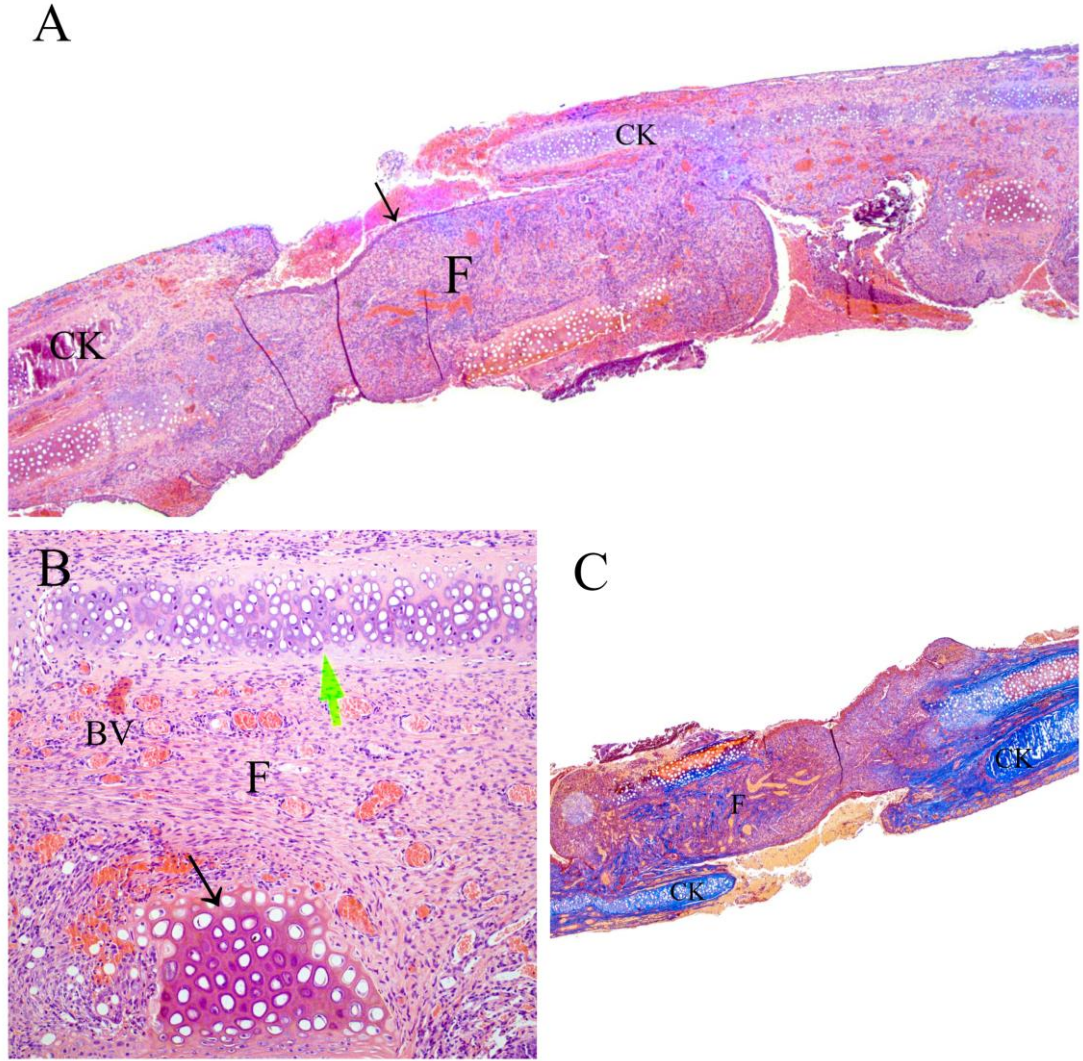
Şekil 4.8: Kontrol grubunda histopatolojik inceleme.

- A) Kontrol grubunda, her iki uçta canlı bakiye septal kıkırdaklar ve yüzey epiteliyle çevrili dokular olmasına rağmen orta bölümde kapanmayan perforasyon alanı (Hematoksilen-eozin boyası, orijinal büyütme, X 25)
- B) Kontrol grubunda, şekil A’da görünen bir uçtaki yüzey epiteliyle çevrili olan dokuda, bakiye canlı septal kıkırdak (CK) ve vasküler yapılar olmasına rağmen fibrozis izlenmemekte (Hematoksilen-eozin boyası, orijinal büyütme, X 100)
- C) Kontrol grubunda, şekil A’da görünen diğer uçtaki yüzey epiteliyle çevrili olan dokuda, bakiye canlı septal kıkırdak (CK) ve vasküler yapılar olmasına rağmen fibrozis izlenmemekte (Hematoksilen-eozin boyası, orijinal büyütme, X 100)



Şekil 4.9: Bölünmüş kıkırdak grubunda histopatolojik inceleme.

- A) Bölünmüş kıkırdak grubunda, bir uçta bakiye canlı septal kıkırdak (CK) ile ortada interpozisyonel greft materyali olarak yerleştirilen canlı kıkırdaklar (CK), fibrozis (F) ve re-epitelizasyon (siyah ok) (Hematoksilen-eozin boyası, orijinal büyütme, X 25)
- B) Bölünmüş kıkırdak grubunda, diğer uçta bakiye canlı septal kıkırdak (CK) ile ortada interpozisyonel greft materyali olarak yerleştirilen canlı kıkırdaklar (CK), fibrozis (F) ve re-epitelizasyon (siyah ok) (Hematoksilen-eozin boyası, orijinal büyütme, X 25)
- C) Bölünmüş kıkırdak grubunda, ortada interpozisyonel greft materyali olarak yerleştirilen canlı kıkırdaklar (CK), fibrozis (F) ve re-epitelizasyon (siyah ok) (Hematoksilen-eozin boyası, orijinal büyütme, X 40)
- D) Bölünmüş kıkırdak grubunda, ortada interpozisyonel greft materyali olarak yerleştirilen canlı kıkırdaklar (CK), fibrozis (F), re-epitelizasyon (siyah ok), 1. derece vaskülarizasyon (V) ve yeni kıkırdak oluşumu (YKO) (Hematoksilen-eozin boyası, orijinal büyütme, X 100)
- E) Bölünmüş kıkırdak grubunda, interpozisyonel greft materyali olarak yerleştirilen canlı kıkırdaklar (CK), 1. derece vaskülarizasyon (V) ve yeni kıkırdak oluşumu (YKO) (Hematoksilen-eozin boyası, orijinal büyütme, X 200)
- F) Bölünmüş kıkırdak grubunda, interpozisyonel greft materyali olarak yerleştirilen canlı kıkırdaklar (CK), fibrozis (F) ve re-epitelizasyon (yeşil ok) (Masson Trichrome boyası, orijinal büyütme, X 100)



Şekil 4.10: Bölünmüş kıkırdak+TZF grubunda histopatolojik inceleme.

- A) Bölünmüş kıkırdak+TZF grubunda, her iki ucu birbirine bağlayan fibrozis (F), re-epitelizasyon (siyah ok) ile sağ ve sol uçlarda bakiye canlı septal kıkırdak (CK) (Hematoksilen-eozin boyası, orijinal büyütme, X 25)
- B) Bölünmüş kıkırdak+TZF grubunda, bakiye canlı septal kıkırdak dokusu (yeşil ok) ile interpozisyonel greft materyali olarak yerleştirilen canlı kıkırdak dokusu (siyah ok), fibrozis (F) ve 2. Derece belirgin vaskülarizasyon (BV) (Hematoksilen-eozin boyası, orijinal büyütme, X 100)
- C) Bölünmüş kıkırdak+TZF grubunda, ortada her iki ucu birbirine bağlayan yeni oluşan fibrozis (F) ve sağ ve sol uçlarda canlı kıkırdak dokuları (CK) (Masson Trichrome boyası, orijinal büyütme, X 25)

Tablo 3: Çalışma gruplarının temel özellikleri, histopatolojik ve makroskopik bulgular

	Çalışma Grupları			p-value
	Kontrol (n=11)	Bölünmüş Kıkırdak (n=12)	Bölünmüş Kıkırdak+TZ F (n=11)	
<u>Histopatolojik bulgular</u>				
Re-epitelizasyon	0.909 ± 0.091 ^a	1.667 ± 0.142 ^b	1.818 ± 0.122 ^b	<.001 ²
Vaskülarizasyon	1.273 ± 0.141	1.000 ± 0.000	1.091 ± 0.091	.129 ²
Nekroz	0.000 ± 0.000	0.000 ± 0.000	0.091 ± 0.091	.352 ²
Nötrofil	0.091 ± 0.091	0.083 ± 0.083	0.000 ± 0.000	.609 ²
Apse	0.000 ± 0.000	0.000 ± 0.000	0.000 ± 0.000	NA
Lenfosit ve plazma hücreleri	0.909 ± 0.251	1.000 ± 0.123	1.091 ± 0.091	.741 ²
Dev hücre	0.000 ± 0.000	0.000 ± 0.000	0.000 ± 0.000	NA
Fibrosis skoru	0.455 ± 0.157	1.667 ± 0.142	1.818 ± 0.122	.419 ²
Fibrosis seviyesi				<.001 ⁴
Yok	6 (54.5)	0 (0)	0 (0)	
Az	5 (45.5)	4 (33.3)	2 (18.2)	
Tam	0 (0) ^a	8 (66.7) ^b	9 (81.8) ^b	
Yeni kıkırdak oluşumu	0.000 ± 0.000	0.583 ± 0.149	0.364 ± 0.152	.303 ²
Yabancı cisim reaksiyonu	0.000 ± 0.000	0.000 ± 0.000	0.000 ± 0.000	NA
Kıkırdak viabilitesi	-	1.000 ± 0.000	0.909 ± 0.091	.338 ³
<u>Makroskopik bulgular</u>				
Perforasyon kapanma oranı	0.000 ± 0.000 ^a	0.667 ± 0.142 ^b	0.818 ± 0.122 ^b	<.001 ²
Sineşi	0.091 ± 0.091	0.083 ± 0.083	0.455 ± 0.157	.051 ²
Enfekte görünüm	0.909 ± 0.091 ^a	0.417 ± 0.149 ^b	0.364 ± 0.152 ^b	.019 ²

Veriler ortalama ± SD veya ortalama ± SEM olarak sunuldu.

Satırlardaki farklı küçük üst simgeler, ikili karşılaştırmalara göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu belirtmektedir.

¹ One-Way ANOVA

² Kruskal-Wallis test followed by Dunn post-hoc test with FDR adjustment

³ Mann-Whitney U test

⁴ Fisher-Freeman-Halton test followed by Two Proportion Z-test

5. TARTIŞMA

Nazal septum perforasyonu, nazal septumda tam kat bir anatomik defekt oluşması sonucu her iki nazal kavite arasında doğrudan iletişim olması şeklinde tanımlanmaktadır. NSP'li hastaların bir kısmı asemptomatik olsa da, semptomatik hastalarda yaygın şikayetler arasında; burunda kabuklanma, tekrarlayan burun kanamaları, burun tıkanıklığı, ağrı ve burun kuruluğu bulunmaktadır.

NSP yönetiminde temel amacın hastanın semptomlarını rahatlatmak olduğu göz önünde bulundurulduğunda, semptomatolojinin mekanizmasının ortaya konulmasının hastaya sunulabilecek tedavi seçenekleri açısından önemli olduğu düşünülmektedir[82]. NSP'de semptomların patofizyolojisinin, nazal kavitedeki hava akımının fizyolojik olmayan bir şekilde, nazal kaviteler arasında yüksek akımlı taraftan düşük akımlı tarafa doğru geçiş yapmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir[46, 83, 84] ve hava akımındaki bu değişikliklerin nazal fizyoloji ve aerodinamiği değiştirerek, nazal mukozada stres hasarı oluşturabileceği belirtilmektedir[82]. NSP'ye bağlı laminar hava akımı türbülant hale geçerek tıkanıklık hissini oluşturmaktadır. Perforasyonlar büyüdükçe, türbülant hava akımı miktarı artmaktadır ve nazal sekresyonlar aracılığıyla kendisini nemlendirmeye çalışan bir mukoza meydana gelerek rinoreye sebep olmaktadır. Uzun süredir perforasyonu bulunan hastalarda, perforasyon kenarlarındaki kurumuş mukozalar skarlaşmış işlevini yitirmektedir ve silia, salgı fonksiyonları kaybolmaktadır. Bu durum kabuk oluşumu ve kanamaya, ardından mukozal nekroz ve kondrite ilerleyerek NSP'nin büyümesine ve ağrıya yol açmaktadır. Bazı hastalarda, uzun süreli türbülant hava akımından kaynaklanan geri dönüşümsüz mukozal hasar ve mukozal atrofi o kadar yaygındır ki, perforasyon kapanmasına rağmen, hastalar hala nazal kuruluk ve kabuklanma yaşamaya devam etmektedir[54]. Perforasyon sonucu oluşan hava akımındaki değişikliğin, burnun solunan havayı nemlendirme ve ısıtma fonksiyonunu bozduğu bildirilmiştir ve çoğunlukla perforasyon posterior kenarında mukozal stres hasarı oluşturarak burunda kuruluk ve kanamaya yol açabileceği vurgulanmıştır[85, 86]. Literatürde, son yıllarda bilgisayar destekli analiz yöntemleri kullanılarak yapılan perforasyon yerinin, büyüklüğünün ve şeklinin; hava akımı, havanın sıcaklığı ve nemi gibi parametreler üzerine etkilerini ve bunun sonucunda ortaya çıkabilecek semptomları, tedavi sürecinde sonuçlara katkıda bulunabilecek parametreleri öngörmeyi amaçlayan üç boyutlu simülatif çalışmalar

bulunmaktadır[46, 82-84, 87, 88]. Cannon ve ark. üç boyutlu simlölütif bir çalışmada, anterior perforasyonların boyutları arttıkça hava akım hızının ve hava akımı tarafından mukozaya uygulanan kayma geriliminin arttığını, posterior perforasyonlarda perforasyon boyutu küçüldükçe bu etkinin ortaya çıktığını belirtmiştir[89]. Zhou ve ark. hava akımının karşı nazal kaviteye geçişinin, nazal kavite inferiorunda olduğunda, hava akım hızının ve kayma geriliminin belirgin şekilde artarak burnun havalandırma fonksiyonunu bozduğunu, nazal kavite süperiorunda gerçekleştiğinde ise burnun havalandırma fonksiyonunu etkilemediğini vurgulamıştır[85]. Li ve ark. SNOT-22 ve NOSE anketlerini kullanarak NSP'li semptomatik ve asemptomatik hastaların hava akım dinamiklerini üç boyutlu olarak modelleyip; perforasyonun yeri, boyutu, nazal direnç ve perforasyon üzerindeki akım hızı değişikliklerinin semptomatik ve asemptomatik hastalarda anlamlı düzeyde farklılık göstermediğini, semptomları olan hastalarda özellikle posterior perforasyon kenarının önemli ölçüde travma ve ısıya maruz kaldığını belirterek, hastada semptomların bu iki etkene bağlı olarak ortaya çıkabileceğini vurgulamıştır[82]. Farzal ve ark. üç boyutlu bir modellemede farklı boyutlarda yuvarlak ve ovoid şekilli anterior perforasyonların aerodinamik özelliklerini karşılaştırmıştır ve hava akımı, kayma geriliminin perforasyon büyüklüğüyle arttığını, perforasyon kenarları özelinde, kayma gerilimi, ısı ve su buharı akışının en çok posterior kenarda, en az anterior kenarda olduğunu, perforasyon boyutu artışıyla posterior kenardaki bu maruziyetin arttığını belirtmiştir. Ayrıca aynı boyuttaki yuvarlak şekilli perforasyonların ovoid olanlara göre daha fazla ısı ve su buharı akışına sahip olduğunu; nazal direncin 3 cm ovoid perforasyonda normalden %10 daha fazla azaldığını ifade ederek, daha büyük NSP boyutlarıyla direncin azalmasının, tedavi amacıyla NSP'lerin genişletilmesini takiben rapor edilen semptomatik iyileşmede bir etken olabileceğini belirtmiştir[84]. Nomura ve ark. nazal septal perforasyon onarımı öncesi ve sonrasında nazal hava akımı dinamiklerindeki değişiklikleri incelemiştir ve preoperatif incelemede eroziv mukozaya denk gelen perforasyon posterior kenarında nazal mukozaya zarar veren aerodinamik değişiklikler var iken postoperatif değerlendirmede, bu dinamiklerin ortadan kalktığını; postoperatif değerlendirmede nazal kavite arası hava akımının ve yüksek türbülant kinetik enerjinin kaybolduğunu belirterek, yüksek türbülant kinetik enerji dahil olmak üzere diğer aerodinamik değişikliklerin, epistaksis ve ağrı gibi klinik belirtilerle ilişkili olabileceğini öne sürmüştür[83]. Otto ve ark. septal buton, posterior septektomi ve

fleple onarım yaptıkları hastaların nazal aerodinamiklerini karşılaştırmıştır ve perforasyon posterior kenarında kayma gerilimine maruziyetin akış hızıyla korele olduğunu belirtmiştir[87]. Aynı zamanda araştırmaya dahil ettikleri hastalar arasında posterior septektomi geçiren hastaların daha büyük perforasyonlara sahip olduğunu ve posterior septektomi yapılan hastalarda perforasyon posterior kenarında görülen kayma gerilimine maruziyetin %67, flep ile onarım sonrasında ise %27 azaldığını belirterek posterior septektominin perforasyon posterior kenarında görülen mukozal strese yol açan kayma gerilimini azaltmada kullanılabilecek bir teknik olduğunu ifade etmiştir[87]. Na ve ark. ise BT görüntülemeleri aracılığıyla üç boyutlu bilgisayar destekli simülatif başka bir çalışmada, farklı büyüklük, şekil ve konumlardaki perforasyonların çevresindeki yerel hava akımı özelliklerini ve NSP'lerin boyutu ve konumunun hava akımı parametreleri üzerindeki etkilerini incelemiştir[46]. Çalışmanın sonucunda NSP'nin boyutunun, perforasyonlar aracılığıyla nazal kaviterler arasındaki çapraz hava akışı oranı, kayma gerilimi ve NSP'lerin etrafındaki yüzey su-buhar akışı ile güçlü bir korelasyon göstermediğini, koana ve nazofarenksteki bağıl nem ve hava sıcaklığı seviyelerinin, NSP'lerin boyutu ve konumundan ziyade nazal kavitedeki yüzey alanı-hacim oranından daha fazla etkilendiğini belirtmiştir[46]. Bilgisayar destekli üç boyutlu bu modellemeler, simülatif çalışmalardır ve bu modellemeler, NSP semptomatolojisinin kompleks patofizyolojisini ortaya koymaya çalışsa da çalışmalar arasındaki görüş farklılıkları bu konuda daha fazla çalışma yapılması gerektiği görüşünü desteklemektedir. Perforasyonla ilişkili semptomların altında yatan mekanizmaları nicel bir şekilde ortaya koyabilmek, bu semptomların onarım ile nasıl değiştiğini görmek ve NSP onarımını optimize edebilmek için bu modellemelere gelecekte daha sık başvurulacağı düşünülmektedir[52]. Literatürde çeşitli tedavi modalitelerinin semptomlar üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmalar da bulunmaktadır. Beckmann ve ark. dokümanite edebildikleri 12 hasta ile yaptıkları retrospektif bir çalışmada, onarılamayacak kadar büyük ve kompleks perforasyonu olan, posterior septektomi uygulanan hastalarda; burun tıkanıklığı ve kabuklanma şikayetleri daha belirgin olmak üzere ağrı, ısıklık sesi, akıntı ve kanama gibi tüm burun semptom skorlarının ameliyat öncesi değerler ile kıyaslandığında anlamlı bir şekilde iyileşme gösterdiğini, sadece 1 hastada iyileşme olmadığını belirtmiştir[90]. Davis ve ark. 20 hasta ile yaptıkları retrospektif bir çalışmada, NSP'de septum perforasyon kenarlarında açıkta kemik/kıkırdak doku bırakılmadan, perforasyon kenarlarının düzgün mukozayla

kaplı olacak şekilde septal perfoplasti yapılmasının, semptomatik ve cerrahi onarımı zor vakalar için alternatif bir tedavi şekli olabileceğini bildirmiştir[91]. Khong ve Leong perforasyon boyutu ve konumuyla, sinonazal semptomlar ve yaşam kalitesi arasındaki ilişkiyi SNOT-22 ve NSP spesifik semptomların bulunduğu skorlama sistemini kullanarak ortaya koymaya çalışan 44 hasta ile yapılmış prospektif bir çalışma yayınlamıştır[92]. Bu çalışma sonucunda, SNOT-22 skorları ile NSP'nin boyutu veya konumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gözlenmediğini, NSP özgü semptomlar açısından, perforasyonun boyutuyla (ön-arka çapı) ve konumuyla istatistiksel olarak anlamlı negatif bir korelasyon gözlendiğini, perforasyonun kolumelladan uzaklaştıkça NSP'ye özgü semptomlarda belirgin bir şekilde azalma olduğunu bildirmiştir[92].

NSP görülme sıklığının birçok çalışmada % 0,9 olduğu belirtilmektedir[3-5, 45]. Etiyolojisi multifaktöryel olup en sık sebebinin iatrojenik olduğu bilinmektedir[3, 5-7, 10, 93]. NSP etiolojisi sistematik bir şekilde; iatrojenik, travmatik, intranazal ilaç-maddeler, sistemik ilaçlar, mesleki maruziyet, inflamatuvar, enfeksiyöz hastalıklar ve neoplazmlar olarak sınıflandırılabilir[93]. İatrojenik sebepler arasında geçirilmiş nazal septal cerrahiler en sık sebeptir ve endoskopik sinüs cerrahileri, transsfenoidal hipofiz cerrahilerinden sonra NSP karşımıza çıkabilmektedir[93]. Epistaksis müdahalesi esnasında nazal septuma yapılan kontrolsüz kimyasal ve elektrokoterizasyon işlemleri, nazogastrik sonda tatbiki, nazotrakeal entübasyon diğer iatrojenik sebeplerdendir. Dijital travma, yabancı cisimler ve nazal/septal fraktürler, piercing uygulamaları travmatik sebepler arasında bulunurken; vazokonstriktör spreiler, intranazal steroidler ve intranazal kokain kullanımı NSP'ye neden olan intrazanal ilaç-maddelerdendir[5, 11, 50, 93, 94]. Kimyasal iritanlardan krom, kromik asit dumanları, sülfürik asit dumanları, cıva ve fosforun da NSP etiolojisinde suçlandığı bildirilmiştir[11, 94]. Wegener granülomatozu, Churg-Strauss sendromu, sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, Crohn hastalığı, dermatomiyozit, sarkoidoz, poliarteritis nodoza, ve pyoderma gangrenozumun etiolojide rol alabilecek inflamatuvar hastalıklar olduğu belirtilmiştir[5, 11, 50, 93, 94]. Sifiliz, HIV, invazif fungal enfeksiyonlar, septal apse, lepra, tüberküloz, difteri, leishmania ve varisella zoster enfeksiyöz sebepler arasında sayılırken; non-hodgkin lenfoma, T hücreli lenfoma, kriyoglobulinemi, skuamöz hücreli karsinom, adenoid

kistik karsinom, bazal hücreli karsinom, esthesioneuroblastoma, rabdomiyosarkom septum perforasyonuna neden olabilen neoplazmlar arasında sayılmaktadır[5, 11, 50, 93]. Ayrıca literatürde VEGF inhibitörü olarak bilinen bevacizumabın, sistemik kullanımı sonrasında NSP meydana geldiği bildirilmiştir[93, 95]. NSP etyolojisi multifaktöryel olduğu için sebebi ortaya konulamamış perforasyonlar ileri tetkik ve incelemeler gerektirmektedir ve böyle durumlarda etyoloji ortaya konulduktan sonra tedavi stratejileri belirlenmelidir. Enfeksiyöz, inflamatuvar, neoplazmla ilişkili olabilecek süreçleri ortaya koyabilmek için, perforasyon kenarındaki şüpheli alandan ya da perforasyon posterior kenarından biyopsi alınıp, gerekli diğer ileri tetkik ve incelemelerin yapılması gerektiği, ardından etyolojide rol alan patolojinin esas tedavisinin yapıldıktan sonra ya da remisyon döneminde NSP'nin tedavi edilmesi gerektiği bildirilmiştir[11, 50]. Murray ve McGarry, NSP'leri olan 63 hastayı incelemişlerdir ve biyopsi sonuçlarının klinik teşhisi ve tedaviyi değiştirmede, rutin olarak biyopsi yapılmasının önerilmediğini, ancak malignite şüphesi yüksekse biyopsi yapılması gerektiğini bildirmişlerdir[48]. Aktif kokain kullanıcılarında ve rinotillexomani gibi psikotik bozukluğu olan vakalarda, bilişsel-davranışsal, psikolojik ve/veya psikotropik farmakolojik tedavi ile iyileştirme sağlandıktan sonra gerekirse cerrahi tedavi önerilmiştir[45, 56, 57].

NSP saptanan hastalarda, detaylı öykü alınması ve fizik muayenenin ardından semptomatik olan hastalara, hastanın şikayet, semptom, genel tıbbi durumu ve isteğine bağlı olarak konservatif ve cerrahi olarak iki tedavi seçeneği sunulabilir[5, 11]. Konservatif olarak; kabuklanmanın, kurumunun ve kanamanın azaltılması için intranazal nemlendiriciler, izotonik tuzlu su ile irrigasyon ve topikal antibiyotikli merhemler kullanılabilir. Topikal nazal östrojenik spreyler, mukozal skuamöz metaplaziyi azaltıp kuruluk semptomlarını azaltabilmektedirler[11, 93, 96]. Ayrıca nazal yıkama solüsyonlarının içerisine mısır şurubu ve gliserin eklenmesinin de kuruma ve kabuklanmayı azaltabileceği belirtilmiştir[96]. NSP, nazal kavite sıcaklık ve nem düzeyini düşürerek, kabuklanma ve kuruluk hissine neden olmaktadır. Nazal kavitedeki bozulan bu nem oranı *S. aureus* kolonizasyonunu kolaylaştırmaktadır. Hulterström ve ark. yaptığı bir çalışmada, semptomatik nazal septum perforasyonu olan hastaların nazal mukozalarında, *Staphylococcus aureus*'un kontrol grubuna kıyasla daha yaygın olduğunu belirtmiştir ve bunun da klinik karşılığının *S.*

aureus'un bu tür hastalarda kronik inflamasyonu sürdürebileceği görüşü olduğunu ifade etmiştir[97]. Bu kolonizasyonu azaltabilmek için 250 mL sıcak suya karıştırılmış bir çay kaşığı sofra tuzlu çözeltinin içerisine, bir çay kaşığı sirke veya birkaç yemek kaşığı borik asit tozu ekleyerek nazal yıkama yapıldığında, *Staphylococcus aureus* ve *Pseudomonas aeruginosa* kolonizasyonun azaltılabileceği vurgulanmıştır[96]. Nazal kavitede kronik bir enfeksiyon varlığında nazal yıkama solüsyonlarına ilave olarak basitrasin veya mupirosin içeren topikal antibiyotikler de konservatif tedavide kullanılabilir[96]. Hastalara, kullanıyorsa eğer topikal dekonjestanların kesilmesinin gerekliliği[52] izah edilmeli, optimal tedaviye rağmen semptomatik olmaya devam eden hastalara alternatif tedaviler sunulmalıdır. Konservatif medikal tedaviye yanıt vermeyen, cerrahi tedaviye uygun olmayan ya da cerrahi tedavi istemeyen hastalarda septal butonlar semptomları azaltmak için kullanılabilir. [4, 11, 45]. Septal butonlar; silastik, silikon ve akrilik gibi çeşitli malzemelerden üretilmektedir[11]. Septal butonlar, burun kanamasını, ısıklık sesini ortadan kaldıracaktır ve hastanın burun hijyenine ve protezin bakımına özen göstermesi gerekmektedir[4, 45]. Lokal anestezi altında ya da perforasyon büyükse sedasyon altında tatbik edilebilir. Septal butonlar yerinde kaldığı sürece hastalara nazal hijyenin sağlanamaması için yıkama yapması gerektiği anlatılmalı, uygun hijyenin sağlanamaması, ağrı, epistaksis sıklığının artması ve defektin boyutunun artması gibi durumlarda septal butonların çıkarılması gerekebilir[4, 45]. Ticari olarak bulunan septal butonlar genellikle tek bir boyutta olup, büyük perforasyonlara bazen uygunluk gösterememektedir[96]. Kişinin septum perforasyon boyutuna uygun üç boyutlu yazıcılar tarafından üretilen 3-D septal butonların, tolere edilebilirliğinin daha iyi olduğu ve klasik butonlara göre semptomlarda daha belirgin iyileşmeler sağladığı belirtilmiştir[53]. Ancak kişiye özel 3-D septal butonların üretilmesi kompleks ve zaman alan bir işlemdir[53]. Septal butonlar; ağrı, epistaksis, kabuklanma gibi komplikasyonlara yol açıp, perforasyon kenarlarının sürekli travmatize olmasına ve defektin büyümesine neden olabileceği için, cerrahi tedaviye uygun olmayan hastalarda seçilmesi gereken bir tedavi seçeneği olduğu unutulmamalıdır[45, 93].

NSP’de cerrahi tedavi, konservatif tedavilere yanıt vermeyen, semptomları devam eden hastalarda düşünülebilir. Cerrahi tedavinin amacı, anatomik ve

fizyolojik bir iyileşme sağlayıp hastanın semptomlarının azaltmak, bazı vakalarda ise nazal desteğin yeniden oluşturulması olmalıdır[11, 93, 96]. Geçmiş yıllarda NSP onarımıyla ilgili ilk teknikler, nazal mukozal fleplerle onarıma dayanmıştır ancak; bu onarımın kısa süreli bir kapanmaya neden olarak semptomlarda üst düzey bir iyileşme sağlamadığı belirtilmiştir[50]. Imperatori ve Burman 1935 yılında, bu teknikle onarımın genel olarak yeterince yüz güldürücü olmadığını belirtmiştir ve bu çıkarımın ardından birçok yazar, hiçbir şey yapmamanın daha iyi olduğunu ya da, küçük perforasyonların hastayı daha çok rahatsız ettiği, görüşüne dayanarak perforasyonları büyütmeyi önermiştir[50]. Yıllar içerisinde teknolojik gelişmelerin katkısıyla NSP onarım başarısını artırmaya yönelik yeni onarım yöntemleri geliştirilmeye çalışılmıştır. Günümüzde temel olarak, flepler ve greftlerle onarım söz konusu olup; lokal intranasal flepler, perikranyal flepler dahil rejyonel flepler, serbest mukozal veya kompozit greftler, otolog, allojen, alloplastik interpozisyon greftleri ve büyük perforasyonlarda serbest doku nakilleri şeklinde uygulanan, flep veya greft materyallerinin, tek başlarına ya da çeşitli kombinasyonlar ile kullanılabilirdiği bildirilmiştir[50, 54, 55]. Güncel birçok çalışmada %90'ın üzerinde başarı kapanma oranları bildirilmesine rağmen, NSP onarımında altın standart bir yaklaşım veya tek bir teknik bulunmamaktadır[50]. Yapılan bir derlemede, her tekniğin kendi avantajları ve dezavantajları olduğu ancak, sonuçların nadiren istatistiksel olarak anlamlı olması nedeniyle yazarların en uygun teknik konusunda kesin bir sonuca varamadığı belirtilmiştir[50]. Geçtiğimiz yıllarda yapılan başka bir derleme ve meta-analizde, NSP kapanma başarısının cerrahi teknikle ilişkili olmadığı bildirilmiştir[47, 50]. Son zamanlardaki başka bir derleme ise pediküllü septal mukozal fleplerin ek tekniklerle birleştirildiğinde, genel başarı oranının daha yüksek olduğunu (%92,6) bildirmiştir ve bu durumun; serbest mukozal greftler veya interpozisyon greftleri tarafından sağlanan ek yüzey alanı, açıkta kalan perikondriumun üzerinin kapatılması ve yara kapanma geriliminin azaltılmasından kaynaklanabileceğini ifade etmiştir[50, 98]. Birçok tekniğin kullanıldığı NSP onarımından sonra başarı oranlarının incelendiği bir çalışmada, başarı oranları %30 - %100 arasında bulunmuştur ve dahil edilen çalışmalarda takip sürelerinin oldukça kısa olduğu vurgulanmıştır[58]. Ayrıca çalışmada daha uzun takip sürelerinin daha düşük tam kapanma oranlarıyla ilişkili olduğu ve uzun vadede %70 - %80 arasında bir başarı oranının daha gerçekçi olduğu belirtilmiştir[58]. Son zamanlarda yüksek başarı oranları bildiren birçok teknik tanımlanmış olmasına rağmen, bu başarı

oranları tekrarlanabilir olmadığı için yeni tedavi yöntemlerinin arayışı sürmektedir[58, 59].

Çalışmalarda standardize edilmiş ortak ölçütler kullanılmamasının, NSP onarımında altın standart teknik tanımlanamamasına neden olabileceği bildirilmiştir[52]. Çalışmalar, anterior ve posterior septal perforasyonlar gibi temel tanımlar konusunda farklılık göstermektedirler ve bazıları geçiş noktası olarak inferior turbinatların başını kullanırken, bazıları kıkırdak-kemik septum geçişini ve insisiv forameni sınır olarak kabul etmektedir[50, 52]. Ayrıca büyüklük sınıflandırması da çalışmalara göre farklılık göstermektedir. Perforasyonlar çaplarına göre sınıflandırıldığı zaman büyük perforasyonlar için tanım genellikle >2 cm olmakla birlikte, küçük perforasyonlar için üst sınır 5 mm ile 1cm arasında değişmektedir[7, 45, 52]. Bir başka çalışma küçük-orta-büyük tanımlamalarını kullanmıştır ve küçük perforasyonların çaplarının 0.5 cm'den küçük; orta büyüklükteki perforasyonların çaplarının 0.5-2 cm arasında; büyük perforasyonların ise çaplarının 2 cm'den büyük olduğunu belirtmiştir[49].

NSP onarım başarısını etkileyen birçok faktör bulunmaktadır. Literatürde, perforasyonun büyüklüğü, cerrahi teknik, flep dizaynı, interpozisyonel greft kullanımı ve hastanın sigara kullanımı gibi faktörlerin cerrahi başarıyı ne kadar etkilediğiyle ilgili birçok çalışma bulunmaktadır[41, 45, 49, 54, 99]. NSP tanısı ile tek bir cerrah tarafından 84 hasta ile yapılan 2023 yılında yayınlanan retrospektif bir çalışma, NSP onarımının sonucunu etkileyen en önemli faktörlerin; hastanın sigara içme durumu, kombine rinoplasti uygulanması, interpozisyon greft uygulaması ve perforasyon boyutu olduğu; mukozal fleplerin bilateralitesinin, cerrahi yaklaşımın, mukozal flep ve interpozisyon greft tiplerinin, perforasyon şeklinin, perforasyon çevresindeki mukozal kalınlık ve nazal tabandan uzaklığın cerrahi başarı oranlarıyla anlamlı korelasyon göstermediğini bildirmiştir[99]. Hastanın sigara kullanmasının, kombine rinoplasti uygulanmasının ve perforasyon boyutunun artmasının cerrahi başarıyı azalttığını, interpozisyonel greft uygulanmasının ise başarıyı artırdığını belirtmiştir[99]. NSP onarım başarısını etkileyen faktörleri inceleyen bir derlemede ise, NSP onarım başarısının; perforasyonun büyüklüğü, flep tasarımının bilateral olması ve interpozisyonel greft materyali kullanımına bağlı olduğu belirtilmiştir[7].

Bu derleme, büyük perforasyonlar için cerrahi başarı oranını yaklaşık olarak %78, küçük ve orta boyutlu perforasyonların cerrahi başarı oranını yaklaşık %93 olarak bildirmiştir ve bunu NSP'nin boyutunun, perforasyon kapatılması için kullanılabilir mukozanın miktarıyla ters orantılı olmasına atfetmiştir[7, 52, 54]. Aynı derleme etnik farklılıklar göz önüne alındığında, NSP'nin septumun bütünüyle kıyaslandığında göreceli boyutunun, mutlak boyuttan daha önemli olduğunu vurgulamıştır[7]. Perforasyon büyüklüğünü bildiren 54 çalışmanın dahil edildiği bir derleme, perforasyon büyüklüğü $\geq 1,5$ cm olan hastaların başarılı kapanma oranını %90,1, perforasyon büyüklüğü $< 1,5$ cm olan hastaların başarılı kapanma oranını %92,1 olarak bildirmiştir[47]. Bu konuda başka bir görüş, septal perforasyon büyüklüğü, cerrahi başarıda bir ölçüt olsa da perforasyonun vertikal boyutunun ve perforasyon büyüklüğünün toplam septum büyüklüğüne oranının başarılı bir onarım için daha belirleyici olduğunu belirtmiştir[49, 96]. Kridel ve Delaney, NSP onarımı geçiren 180 hastayı incelemiştir ve vertikal boyutu 1,5 cm'den küçük olan NSP'li hastaların perforasyonlarının %96,7'sinin başarılı bir şekilde kapatıldığını, vertikal boyutu 1,5 cm'den büyük olan perforasyonlara sahip hastaların ise %71,4'ünün başarılı bir şekilde kapatıldığını belirtmiştir[54]. Perforasyonun vertikal boyutu kadar başka bir prognostik göstergenin de septumdaki remnant kıkırdak miktarı olduğu vurgulanmıştır ve hasta destrüktif bir septoplasti geçirmiş ise, yapışık mukozal fleplerin disseksiyonunun perforasyon boyutunda artışa neden olabileceği bildirilmiştir[4, 49, 54, 96]. NSP'nin konumuyla ilgili posterior perforasyonların, nazal dorsuma ve nazal tabana kadar uzanan perforasyonların onarımının, teknik olarak daha zor olduğu bilinse de[54, 96] çalışmaların çoğu, cerrahi sonuçları NSP'nin konumuna göre değerlendirmedeği için onarım başarısının bu yönüyle ilgili analizlerinin yetersiz olduğu bildirilmiştir[16]. NSP onarımında yaklaşım tekniğiyle ilgili olarak eksternal yaklaşım, çalışmalarda endonasal yaklaşıma kıyasla istatistiksel olarak daha yüksek cerrahi başarısızlık oranı gösterse de bu durum; eksternal yaklaşımın, sıklıkla büyük perforasyonlarda kullanılmasına bağlanmıştır[7]. Ancak 2022 yılında yayınlanan bir derleme, perforasyon büyüklüğüne göre cerrahi teknik eğilimleri değerlendirirken, $< 1,5$ cm olan perforasyonlarda endonasal yaklaşımların kullanılma olasılığının, 1,5 cm veya daha büyük perforasyon büyüklüğüne kıyasla 2.25 kat daha yüksek olduğunu belirtse de bu durumun istatistiksel olarak anlamlı olmadığını ifade etmiştir[47]. Flep dizaynı ve interpozisyonel greft kullanımı açısından, perforasyonun bilateral flep ile

onarılmasının, tek taraflı fleple onarılmasına kıyasla anlamlı ölçüde daha yüksek bir başarı oranına sahip olduğu belirtilmiştir ve interpozisyon greftlerinin kullanımı, bu greftleri kullanmayan onarımlara göre daha yüksek NSP kapanma oranlarına sahip olsa da bu durum, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır[4, 52]. Ayrıca, cerrahi başarının en önemli belirleyicilerinden birinin de ameliyatı yapan cerrahın deneyim ve becerisi olduğunun üzerinde durulmuştur[96].

NSP onarımında cerrahi yaklaşımlar temel olarak açık teknik ve kapalı teknik olarak ikiye ayrılmaktadır. Kapalı teknik, endoskop aracılı ya da endoskop yardımıyla endonazal cerrahiyi içerirken; açık teknik, açık rinoplasti ile kombine yaklaşım, sublabial yaklaşım ve fasiyal degloving gibi yöntemleri içermektedir[11, 50, 61, 93]. Açık tekniklerin kullanıldığı yöntemler, fleplerin elevasyonu için geniş ve binoküler görüş imkanı, bimanüel manipülasyon imkanı sağlamaktadır ve bu yöntemlerle endoskopik yöntemler kombine edilerek nazal kavite süperior ve posteriorunun, konkaların etrafındaki diseksiyonu zor bölgelerin görüş açıları artırılabilir[7, 11, 49]. Açık tekniklerin tek başına kullanıldığı zaman; sınırlı görüş açısına sahip olma, tıp destek mekanizmalarının bozulması, ameliyat sonrası supratip bölgesinde ödem, cilt insizyonuna bağlı skar oluşumu ve uzun ameliyat süresi gibi postoperatif ve peroperatif dezavantajlara sahip olduğu bildirilmiştir[11, 49]. Fasiyal degloving yönteminin, geniş bir görüş alanı sağlasa da, burnun anteriorunun arteriyel beslenmesini bozabileceği, infraorbital sinir hasarı gelişebileceği, kısmi vestibüler stenoz ve asimetriye neden olabileceği belirtilmiştir[7, 11, 100]. Daha az invaziv olan kapalı teknikler sıklıkla kullanılsa da NSP ile birlikte nazal deformitesi bulunan hastalarda açık teknik ile yaklaşım önerilmiştir[7]. NSP onarımında gerçek ilerlemenin, 1980'lerin ortalarında endoskopik sinüs cerrahisinin gelişmesiyle başladığı ve endoskopun, tanı ve tedavi yöntemi olarak cerrahlara nazal septumun anatomisini ve vasküler beslenmesini daha iyi anlamalarına yardımcı olduğu bilinmektedir[50]. Endoskop aracılı kapalı tekniklerin, ciltte skar bırakmadığı ve flep diseksiyonlarının ve sutureasyonlarının yeterli, uygun bir şekilde yapılmasını sağlayacak görüş açısını ortaya koyduğu bildirilmiştir[93]. Ayrıca bu yaklaşım, iyi bir öğretici araçtır ve yapılan işlemlerin belgelenmesine imkan sağlamaktadır[11]. Endoskop aracılı kapalı tekniklerin; endoskop, kamera, video monitör ve ekstra ekipman gerektirmesi, tek elle manüplasyon imkanı sunması ve sınırlı görüş alanıyla

birlikte binoküler görüş imkanının olmaması dezavantajları arasında gösterilmiştir[7, 11]. Çokmerkezli, 320 cerrahın katılımıyla gerçekleştirilen, 2019 yılında yayınlanan bir anket çalışmasında; cerrahlar tarafından tercih edilen yaklaşım şeklinin, açık ve endoskopik yaklaşımlar arasında eşit bir şekilde dağıldığını, yaklaşım şeklinin; cerrahın eğitimi, perforasyonun boyutu ve yeri, eşzamanlı rinoplasti gereksinimi gibi faktörlerden etkilendiği bildirilmiştir[101]. Geçtiğimiz yıllarda 2022 başında yapılan bir derleme, cerrahi kapanma başarısının, cerrahi yaklaşım tekniğiyle ilişkili olmadığını belirtmiştir[50].

Cerrahi onarım tekniklerinden bağımsız olarak, NSP onarımında temel amacın tam bir anatomik kapanmanın yanında, nazal fizyolojiyi de sağlaması göz önünde bulundurulduğunda[11, 54], onarım için en ideal fleplerin solunum yolu mukozasını içerdiği için lokal intranazal flepler olduğu belirtilmiştir[96]. Solunum yolu mukozasını içeren flepler arasında, alt konka flebi, orta konka pediküllü flebi, anterior etmoid arter kaynaklı pediküllü septal flep, greater palatin arter kaynaklı pediküllü flebi, cross-over flep, unilateral mukozal ilerletme flebi, nazal taban ve inferior meatal flep, haddad flebi gibi flepler bulunmaktadır[50, 93]. Bu fleplerin perforasyon boyutuna ve konumuna göre birbirlerine avantajları bulunmakta olup anterior etmoid arter kaynaklı flep çok yönlü olarak kullanılanlarından birisidir ve yaklaşık 2 cm'lik bir nazal septal perforasyonun (NSP) rekonstrüksiyonuna izin vermektedir. Greater palatin arter flebi özellikle çok anteriorda olan NSP'lerde başarılı onarım sağlamaktadır. Orta konka flebi superior NSP'lerde, nazal taban ve inferior meatal flep inferior NSP'lerde, büyük NSP'ler veya osteo-kartilaginöz desteği olmayanlara lateral nazal duvar flebi, total veya neredeyse total NSP'lerde perikranyal flepler önerilmektedir[10]. Uzun süreli septal perforasyonu olan hastalarda, lokal intranazal ilerletme fleplerinin normal solunum mukozasının yerine skuamöz metaplaziyle değişebileceği, anatomik kapanmaya rağmen burunda kuruluk şikayetinin devam edebileceği ifade edilmiştir[96]. Ayrıca, solunum yolu mukozası içermemesine rağmen perforasyon boyutu ve konumuna göre perikranyal flep, sublabial muskulomukozal flepler, fasiyal arter bazlı muskulomukozal flepler ve serbest radial ön kol flebi gibi fleplerin de kullanıldığı bildirilmiştir[7, 50, 93, 102-104]. Solunum yolu mukozası içermeyen fleplerin kullanımının, başarılı bir onarıma rağmen ameliyat sonrası kalıcı kabuklanma ve burunda kuruluk problemleri

oluşturabileceği; önemli donör alanı morbiditesi, oronazal fistül oluşumu ve bazen flep nekrozu gibi komplikasyonlar nedeniyle artık büyük ölçüde kullanımının azaldığı belirtilmiştir[7].

Günümüze kadar solunum yolu mukozası içeren bölgesel fleplerin kullanıldığı birçok çalışma dokümanite edilmiştir[3]. Bu flepler, unipediküllü veya bipediküllü ilerletme flepleri ve alt konka flebi şeklinde tasarlanmıştır[7]. Literatürde tanımlanan çeşitli flep tasarımları arasında, inferior konka flebi teorik olarak, yüksek vasküler özellik gösterme, geniş rotasyon açısına sahip olma ve kıkırdak beslenmesini güçlü şekilde sürdürme gibi avantajlara sahiptir[3]. Xu ve ark. temporal fasya ile kombine edilen pediküllü alt konka mukozal flebinin kullanıldığı prospektif bir çalışmada hastaların tümünde komplet bir kapanma elde edildiğini bildirmiştir[105]. Taştan ve ark. alt konka flebine yeni bir bakış açısı kazandırarak, alt konkayı nazal mukozal fleplerle kombine ederek kompozit greft olarak kullandığı bir çalışmada, %88,8 perforasyon kapanması elde ettiğini belirtmiştir[106]. Cassano, 2014 yılında yayınladığı bir çalışmada tek taraflı mukozal flep ve interpozisyonel greft olarak alt konkayı kullandığı çalışmada; %95,4 perforasyonlarda tamamen kapanma, %86,3 semptomlarda tamamen iyileşme başarısı bildirmiştir[107]. Belirli avantajlara sahip olmasına rağmen, alt konka flebi uygulamasının önemli ölçüde başarısızlık gösterdiğini bildiren çalışmalar da bildirilmiştir[7]. Alt konka flebinin geniş hacimli olması nedeniyle nazal obstrüksiyona, postoperatif adezyonlara neden olabileceği belirtilmiştir[108] ve uygulamasının iki aşamalı olmasının da kullanım alanını sınırlandığı vurgulanmıştır[3]. Bu yüzden NSP onarımında başvurulacak ilk seçenek olmaması gerektiği, diğer tekniklerin kullanımının uygun olmadığı durumlarda başvurulması gereken bir teknik olduğu bildirilmiştir[109].

Literatürde NSP onarımında mukozal fleplerin, tek taraflı veya iki taraflı olarak rotasyon ve transpozisyon flepleri şeklinde, tek başlarına ya da interpozisyonel greft materyalleriyle birlikte çeşitli modifikasyonlarla kullanıldığı bildirilmiştir[55]. Tek taraflı fleple onarımda, nazal kavitede bir taraf donör alan olarak kullanıldığı için, iki taraflı fleple onarıma kıyasla daha fazla mukozayı

koruyarak kabul edilebilir perforasyon kapanma oranlarına ulaşılabileceği ve operasyon süresinin daha kısa süreceği bildirilmiştir[7]. Literatürde bir derlemede, tek taraflı ve iki taraflı fleplerin kullanımı açısından, kapanma oranlarında önemli farklılıklar olmadığı, ancak perforasyonun yeri, uygun flep dizaynı gibi diğer değişkenlerin başarı oranını etkileyebileceği ve bu değişkenlerin çalışmada değerlendirilmediği belirtilmiştir[47]. Tek taraflı rotasyon flebinin kullanıldığı bir çalışmada, Rettinger ve ark. 21 olguda yaklaşık %67 başarı elde ettiğini bildirmiştir[110]. Li ve ark., tek taraflı mukozal flep ve interpozisyonel greft olarak septal kıkırdak kullandığı bir çalışmada, 26 olguda %92,9 oranında kapanma başarısı bildirmiştir[111]. Newton ve ark., perforasyon boyutları <20 mm olan 12 hastada, tek taraflı bipediküllü mukozal ilerletme flepleri ve interpozisyonel greft materyali kullandıkları retrospektif çalışmada kapanma oranını %90'dan fazla olarak bildirmiştir[112]. Teymoortash ve ark., perforasyon boyutları 11 - 38 mm arasında değişen 55 hastayla yaptıkları bir çalışmada, tek taraflı bazı vakalarda alt konkayı da içerecek şekilde inferior mukozal ilerletme flebi kullandıkları çalışmasında, 52 hastada tam kapanma olduğunu bildirmiştir[113]. Woolford ve Jones, tek taraflı inferior meatal flep ve interpozisyonel konkal kıkırdak kullandıkları 11 hasta ile yaptıkları retrospektif çalışmada, 8 hastada perforasyonların tam kapandığını bildirmiştir[114]. Ceylan ve ark., üst lateral kıkırdak iç mukoperikondriyumunu tek taraflı flep olarak kullandıkları 24 hasta ile yaptıkları prospektif bir çalışmada %79,2 kapanma oranı bildirmiştir[115]. Çomoğlu ve ark. ise tek taraflı olarak üst lateral kıkırdak iç perikondriyumunu ve inferior meatal flep kullandıkları hastaların %95'inde perforasyonların kapatıldığını bildirmiştir[116]. Literatürde yüksek oranlarda perforasyon kapanma oranları bildirilse de cerrahi tam kapanma açısından, iki taraflı fleple onarımın tek taraflı fleple onarıma kıyasla daha üstün olduğu belirtilmiştir[7] ve tek taraflı fleplerin kullanımı başka dezavantajlara da sahiptir. İnterpozisyonel greft kullanıldığı zaman tek taraflı flepler iki taraflı fleplere kıyasla greft materyaline daha az vasküler destek sağlayacaktır. Bu yüzden bazı çalışmalar, iki taraflı mukozal flep tasarımının büyük öneme sahip olduğunu belirtmiştir ve bu durumu cerrahi alanda artan vaskülarizasyonla ilişkilendirilmiştir[96, 117]. Ayrıca tek taraflı mukozal fleplerle onarım esnasında, yara dudakları tamamen uç uca gelecek şekilde kapatılamayacağı için kaçınılmaz olarak defekt kenarına bitişik mukozasız alanların ortaya çıkacağı , bu durumun da iyileşmeyi bozabileceği belirtilmiştir[55]. Literatürde intranazal mukozal flepler kullanmaksızın mukozal rejenerasyon

teknikiyle başarılı bir şekilde septal perforasyon onarımı yapılabileceğini bildiren çalışmalar da mevcuttur[118, 119] ancak; bu çalışmalarda iyileşmenin solunum yolu mukozasıyla olduğu histopatolojik olarak ortaya konulamamıştır.

Literatür incelendiğinde, NSP onarımında yalnızca intranazal fleplerin bilateral kullanıldığı çalışmalar kısıtlıdır ve birçok yazar tanımladıkları ve kullandıkları tekniklere interpozisyon greft materyallerini dahil etmiştir[3]. Romo ve ark., interpozisyonel greft materyali kullanmaksızın, bilateral posterior kaynaklı unipediküllü mukoperiosteal fleple onardıkları 24 hastada %75 kapanma oranı, 6 hastada (%25) reperforasyon geliştiğini bildirmişlerdir ve bu kapanma oranları tatmin edici bulunmamıştır[100]. NSP üç katmanlı bir defekt olduğu için, başarılı bir kapanma ve fizyolojik bir iyileşmenin üç katmanlı onarım prensibine dayanması gerektiği görüşü günümüzde daha çok kabul görmüştür[7, 55, 96]. Fizyolojik bir kapanma sağlamak için üç katmanın, bilateral intranazal mukozal flepler ve interpozisyonel kıkırdak greftler kullanılarak inşa edilmesi gerektiği belirtilmiştir[55]. Güncel bir derlemede, perforasyonun bilateral fleplerle kapatılmasının, tek taraflı fleplerle kapatılmasına kıyasla anlamlı ölçüde daha yüksek bir başarı oranına sahip olduğu belirtilmiştir[52]. Intranazal mukozal fleplerin kullanıldığı çalışmalarda yüksek kapanma oranlarının, septal mukozal flebin vasküler beslemesinin korunabilmesine ve flep olarak kullanılabilecek canlı intranazal doku miktarına bağlı olduğu belirtilmiştir[3, 7]. Tüm yara iyileşmelerinde olduğu gibi NSP onarımında da başarılı bir kapanma için gerilimsiz bir kapanma gereklidir. Nazal septum, elastik doku içermediğinden NSP onarımının, flepler yeterince mobilize edilerek üç ayrı katman olacak şekilde yapıldığında daha gerilimsiz bir kapanma sağladığı bildirilmiştir[7, 50, 52]. Ayrıca bilateral intranazal mukozal fleplerin perforasyon onarımı yapılan alana daha fazla kan akımı sağlayarak doku iyileşmesini artırdığı düşünülmektedir[3, 7, 96].

Günümüzde NSP onarımında sıklıkla başvurulanan yöntemin, iki taraflı intranazal mukozal ilerletme fleplerinin interpozisyonel greft materyalleriyle kombine edildiği teknikler olduğu bilinmektedir [61, 101]. Literatürde, yapılan çalışmalarda bilateral intranazal mukozal fleplerle birlikte interpozisyonel greft

materyalleri kullanıldığında NSP kapanma oranlarında artış olduğu bildirilmiştir[3, 7, 52, 96]. Büyük perforasyonlara sahip hastalarda, mukozal fleplerle onarım planlandığında, interpozisyonel greft materyallerinin perforasyon onarım bölgesinde daha az gerilimle iyileşmeye olanak sağlayabileceği, bu sayede flep iskemisi, sütür hattında ayrışma ve reperforasyon gibi durumların önüne geçilebileceği belirtilmiştir[7, 96]. Ayrıca, interpozisyonel greftlerin iyileşme sürecinde mukozal migrasyon için yol gösterici ve destek olma, perforasyon alanında ek yüzey alanı sağlama, açıkta kalan mukoperikondriyumun üzerini kapatma gibi perforasyon kapanmasına katkıda bulunabilecek diğer olumlu özelliklerinin olduğu bildirilmiştir[3, 7, 50]. İnterpozisyonel greft materyali olarak; temporal kas fasyası, fasya lata, nazal septal kıkırdak, konkal kıkırdak, kostal kıkırdak, aurikuler kıkırdak perikondriyumu, etmoid plak, mastoid periosteum, aselüler insan dermal grefti, domuz bağırsak mukozası gibi allogreft/ksenogreft materyallerin yanısıra; polidiaksanon plak, polipropilen mesh, titanyum mesh, biyoaktif cam, hyolüronik asit gibi alloplastik birçok materyal kullanılmıştır[3, 4, 7, 47, 49, 120, 121].

Birçok rekonstrüktif cerrahide olduğu gibi NSP rekonstrüksiyonunda da otojenik dokuların kullanımı tercih edilse de uygun kalitede ve miktarda doku elde edilemediği zaman, alloplastik materyaller NSP onarımında kullanılabilir[122]. NSP onarımında, interpozisyonel greft materyali olarak alloplastik materyaller, mukozal fleplerle ya da mukozal flepler kullanılmaksızın çeşitli kombinasyonlarla kullanılabilir. Alloplastik materyallerin; donör saha morbiditesi oluşturmaması, cerrahi süresinin kısalması, istenilen büyüklük ve şekilde hazırlanabilir olması ve rijit yapıda olanların nazal iskeleti destekleme gibi avantajları bulunmaktadır[122]. Flavill ve Gilmore, intranasal flep kullanılmaksızın temporal fasya ile sarılmış polidioksanon plak kullanarak onarım yaptıkları 8 hastanın tümünde tamamen kapanma başarısı sağladıklarını bildirmiştir[123]. Epprecht ve ark., intranasal mukozal flep kullanılmaksızın interpozisyonel greft olarak bir tarafı temporal fasya ile örtülmüş polidiaksonan plak kullandıkları bir çalışmada %90 kapanma başarısı bildirmiştir[124]. Morse ve ark. intranasal mukozal fleplerin arasına temporal fasya ile sarılmış polidiaksonan plak yerleştirdikleri bir çalışmada %100 kapanma ve %88 semptomlarda iyileşme başarısı elde ettiklerini bildirmiştir[125]. Literatürde başka alloplastik materyallerle yapılmış experimental

alışmalar da bulunmaktadır. Yücebaş ve ark., tavşan NSP modelinde interpozisyonel greft materyali olarak polipropilen mesh kullanarak, tavşanların %75’inde tam kapanma sağladıklarını, ancak polipropilen meshle onarım yapılan grubun tamamında inflamatuvar reaksiyon geliştiğini bildirmiştir[60]. Mola ve ark., çeşitli alloplastik materyaller ve kıkırdak kullanarak, bu materyallerin konak dokularla olan uyumunu araştırmayı amaç edindikleri tavşan NSP modelinde; alloplastik materyallerin akut inflamatuvar reaksiyona yol açtığını, en iyi doku uyumunun kıkırdak ile olduğunu bildirmiştir[126]. Alloplastik materyallerin deneysel çalışmalarla da ortaya konulan, bazı dezavantajları bulunmaktadır. Kullanıldıkları yerde ciddi inflamatuvar yanıtlara ve bunun sonucunda enfeksiyöz süreçlere, konak - doku uyumsuzluğu sonucunda cerrahi başarısızlıklara neden olabileceği bildirilmiştir[44]. Kronik dönemde, onarım sahasında yabancı cisim reaksiyonu sonucu meydana gelebilecek ekstra doku kalınlık artışıyla hastalarda solunum problemleri oluşturabileceği, stabilitesinin bozulup yer değiştirebileceği ve migrasyon problemlerinin olabileceği unutulmamalıdır[51]. Ayrıca bu materyallerin ek maliyet oluşturması da NSP onarımında kullanılmasını kısıtlayan bir başka etkendir[122, 127]. Literatürde, NSP onarımında allogreft ve ksenogreftlerin kullanıldığı çalışmalar da mevcuttur. Kridel ve ark., interpozisyonel olarak aselüler insan dermal allogrefti kullandıkları bir çalışmada 12 hastanın 11’inde perforasyonun tamamen kapandığını bildirmiştir[128]. Benzer daha güncel bir çalışmada Conrad ve ark., 12 hastanın 10’unda perforasyonun tamamen kapandığını bildirmiştir[129]. Aselüler insan dermal allogreftinin kullanıldığı farklı cerrahi başarı oranlarının bildiren başka çalışmalar[130-132] da vardır ve bu nedenle bu greftin ne kadar avantajlı olduğunu belirlemek zordur. Domuz kollajen matriksinin intranazal mukozal fleplerin arasına interpozisyonel greft olarak kullanıldığı bir çalışmada cerrahi başarı; 1 cm çapına kadar olan perforasyonlarda %70, 1-2 cm arasındaki perforasyonlarda %77 ve 2-3 cm çapındaki perforasyonlarda %82 olarak bildirilmiştir[133]. Cavada ve ark., tek taraflı anterior etmoid arter flebi ve interpozisyonel kollajen matriksi kullandıkları bir çalışmada hastaların tamamında perforasyon kapanma başarısı elde ettiklerini bildirmiştir[134]. Jing ve ark., çeşitli intranazal flepler ve biyolojik greft kullanarak onarım yaptıkları 12 hastanın 11’inde perforasyonların tamamen kapandığı bildirmiştir[127]. Bu materyallerin diğer dezavantajlara ilave olarak yumuşak ve esnek yapıda olması, cerrahi sahaya

implantasyonunda zorluklar oluşturabilmektedir ve alerjik reaksiyonlara sebebiyet verebilmektedir[101].

NSP onarımında otojen interpozisyonel greftlerin, mükemmel biyouyumluluk göstermesi ve ek maliyet gereksinimi olmaması nedeniyle en ideal greft materyali olduğu düşünülmektedir[7]. Ancak otojen greftlerin, cerrahi süresini uzatma, donör alan morbiditesi oluşturma, sınırlı miktarda bulunma, rezorpsiyon, hastanın klinik durumuna göre farklı kalite ve miktarda elde edilebilme gibi dezavantajları bulunmaktadır. Kullanılan materyaller arasında temporal kas fasyası, fasya lata, nazal septal kıkırdak, konkal kıkırdak, kostal kıkırdak, aurikuler kıkırdak perikondriyumu, kostal kıkırdak perikondriyumu, etmoit plak, mastoid periosteum gibi dokular bulunmakla birlikte, bu dokuların birbirlerine avantaj/dezavantajları bulunmaktadır[2-4, 7, 11, 47]. Temporal kas fasyasının kullanıldığı çalışmalarda yüksek kapanma oranları bildirilmiştir[135, 136]. Literatürde bu başarının, temporal kas fasyasının düşük metabolik gereksinimi olmasıyla ve fibroblastların migrasyonu için iskele işlevi görmesiyle ilişkilendirilmiştir[137]. Miglani ve ark., interpozisyonel greft materyali olarak temporal kas fasyası kullandıkları 83 hastaya yaptıkları prospektif bir çalışmada hastaların tamamında perforasyon kapanması başarısı gösterdiklerini bildirmiştir[138]. Geniş perforasyon onarımında kullanılabilmesi diğer avantajı olsa da bu greft materyalinin kullanımının bazı dezavantajlarının olduğu bilinmektedir. Donör bölge morbiditesi oluşturma en önemli dezavantajı olmakla birlikte, temporal fasya greftinin ince, flask yapıda olması dayanıklılığını azaltmaktadır[96]. Bu yüzden bu greftin dayanıklılığının artması için etmoit kemik veya mastoid kemik korteksi gibi yapılarla kombine edilmesi önerilmiştir[135]. Greft olarak mastoid kemik periostu, temporal kas fasyasına benzer kıvamda ince ve şekillendirilebilir bir grefttir. Ancak, fasyanın aksine periostun kıvrılmadığı ve bu nedenle septal mukozal flepler arasına yerleştirmenin ve suture etmenin daha kolay olduğu belirtilmiştir[139]. Virkkula ve ark., temporal fasya ve periost kullandıkları bir çalışmada %78 perforasyonlarda tam kapanma başarısı elde ettiklerini bildirmiştir[6]. Aurikuler kıkırdak perikondriyumu ve kostal kıkırdak perikondriyumunun interpozisyonel greft olarak kullanıldığı çalışmalar da bildirilmiştir[63, 140]. Bansberg ve ark., aurikuler kıkırdak perikondriyumunu interpozisyonel greft materyali olarak kullandığı bir çalışmada %95,3 perforasyon

kapanma başarısı[63], Toriumi ve ark. ise kostal kıkırdak perikondriyumunu interpozisyonel greft olarak kullandıkları bir çalışmada %95 perforasyon kapanma başarısı bildirmiştir[140]. Hanci ve ark., intranasal mukozal flepler kullanılmaksızın kostal kıkırdağı 2 mm'lik parçalara bölerek, kostal kıkırdak perikondriyumunu içerisine bölünmüş kıkırdakları yerleştirdikleri 'sandviç greft' tekniği çalışmasında, %78 perforasyon kapanma başarısı bildirmiştir[2]. Aurikuler kıkırdak perikondriyumunu elde edilmesi kolay bir grefttir ancak büyüklüğü itibariyle geniş perforasyonlarda kullanımı sınırlanabilmektedir. Kostal kıkırdak perikondriyumunu, kompleks nazal cerrahilerde kostal kıkırdak elde etme aşamasında kolayca alınabilse de yalnızca perforasyon kapatılmasında kullanılmasının invaziv, komplikasyonlara açık ve uzamış cerrahi süreye neden olabilecek bir yaklaşım olacağını düşünmekteyiz. Bunun yanında bu iki yöntem nazal septal stabilitenin sağlanması için kıkırdak greft elde edilmesine imkan sağlamaktadır. Bansberg ve ark., dört farklı otolog interpozisyonel greftin cerrahi başarısızlık oranlarını karşılaştırdıkları çalışmalarında; temporal fasya, septal kıkırdak, auriküler perikondrium ve septal kemğin başarısızlık oranında anlamlı bir fark olmadığını bildirmiştir[141]. Septumdaki kemik ve kıkırdak dokuların interpozisyonel greft olarak kullanıldığı başka çalışmalar da bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda greft olarak septal kemik kullanılmıştır ancak çalışmalarda başka greft materyalleri de kullanıldığı için başarı oranlarının kullanılan greft materyaline bağlı olup olmadığı ortaya konulamamıştır[112, 137]. Çeşitli greft materyalleri arasında, septal kıkırdağın en iyi ve en ideal materyal olduğu düşünülmektedir. Çünkü septal kıkırdak donör alan morbiditesi olmaksızın elde edilebilmektedir[96]. Nazal septal kıkırdak, kolay elde edilebilir olsa da NSP etyolojisi göz önünde bulundurulduğunda kalitesi, miktarı ve şekli kullanımını sınırlandırabilmektedir[7]. Chien ve ark. yaptıkları retrospektif bir çalışmada, konkal, kostal ya da septal kıkırdağın greft materyali olarak kullanılmasının cerrahi kapanma başarısını etkilemediğini ve greft olarak septal kıkırdağın kullanım oranının %7,4 olduğunu bildirmiştir[142]. Donör alan morbiditesi oluşturmama avantajı bulunsa da septumdan greft elde edilme aşamasında nazal destek mekanizmalarının bozulması ve yeni perforasyon alanları ortaya çıkarma gibi durumlar söz konusu olabilmektedir. Woolford ve Jones, interpozisyonel greft materyali olarak konkal kıkırdak kullandıkları bir çalışmada 11 hastanın 8'inde perforasyonun tamamen kapandığını bildirmiştir[114]. Literatürde tek başına ya da çeşitli greftlerle kombine edilerek tragal kıkırdağın kullanıldığı

alışmalar da bulunmaktadır[143, 144]. Kıkırdak dokuların, enfeksiyonlara dirençli olma, yabancı cisim reaksiyonu oluşturmama, beslenme ihtiyacının diğerk dokulara göre az olması, fasya ve perikondriyuma göre daha güçlü destek olma gibi özellikleri, greft olarak kullanımında bazı avantajlar bulunmaktadır[7]. Kostal kıkırdak greftler dışında, kullanılan diğerk kıkırdak greftler elde etme aşamasında minimal donör alan morbiditesine neden olsa da sınırlı miktarda doku elde edilmesi bu greftlerin geniş perforasyonlar için bütün şekilde kullanımını sınırlandırmaktadır. Ayrıca konkal kıkırdak kavisli yapısı nedeniyle bazen NSP onarım sahasına şekil olarak uygunluk göstermeyebilir. Elde edilen kıkırdak greftlerin NSP onarım sahasına uygunluk göstermediğı durumlarda greft materyalleri uygun boyutlarda bölünerek kullanılabilir[145]. Çalışmamızda perforasyon kapanma oranları; kontrol grubunda %0, bölünmüş kıkırdak grubunda %66,7 bölünmüş kıkırdak+TZF grubunda %81,8 olarak bulundu. Bu sonuca göre, interpozisyonel greft materyali olarak kıkırdak kullanılmasının, NSP kapanma başarısını etkileyen önemli bir etken olduğunu düşünmekteyiz.

NSP cerrahi onarımında, perforasyonların tamamının onarımını içeren bir teknik henüz tanımlanmamıştır. Başarılı bir onarımın intranazal mukozal fleplerin ve interpozisyonel greftlerin kullanıldığı gerilimsiz bir kapanmayla mümkün olabileceğı görüşü, daha çok kabul görmektedir. Bu yüzden NSP onarımına yaklaşım, yazarlar tarafından farklılık gösterse de birçok yazarın, iki taraflı intranazal mukozal fleplerle interpozisyonel greftleri kombine ettiğı teknikleri tercih ettiğı bilinmektedir[101]. İnterpozisyonel greft materyali seçimi konusunda görüş birliğı olmasa da birçok yazar otolog greftlerin seçiminin daha uygun olduğunu düşünmektedir. İdeal bir greftin implante edildiğı bölgede viablitesini sürdürme, stabilizasyonunu koruma, rezorbe olmama gibi özelliklere sahip olması, uzun dönem cerrahi başarı sonuçlarını etkilemektedir. Bu nedenle kıkırdak greftler, rinolojik girişimlerde çeşitli morfoloji ve büyüklüklerde, bazen farklı materyallerle kombine edilerek sıklıkla kullanılmaktadır.

Kıkırdak greftler, yirminci yüzyılın başlarında NSP onarımı dahil olmak üzere çeşitli nazal deformitlerin cerrahi tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır[146].

Cerrahi prosedürlerde ve deneysel çalışmalarda kıkırdak greftler; blok halde, ezilerek, bölünerek ve sıvı hale getirilerek birçok farklı formda kullanılmaktadır[147]. Çeşitli formlarda kullanılan kıkırdak greftlerin, birbirilerine bazı avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır. Blok kıkırdak greftlerin, gerektiğinde nazal iskelete destek olma, bu destek sayesinde gerekli hacmi ve görünümü sağlama ve tek parça olduğu için cerrahi manipülasyonlara daha dayanıklı olma gibi avantajları bulunmaktadır. Ancak blok kıkırdakların; yeterli büyüklük ve şekilde elde edilememe, istenilen büyüklükte kıkırdak greft için donör olabilecek sahanın kısıtlılığı, implante edildiği alanda daha rijit ve güçlü bir destek sağlasa da eğilebilme, bükülebilme gibi dezavantajları bulunmaktadır[65]. Bu dezavantajlar, bilim insanlarının kıkırdak greftleri farklı formlarda kullanmasına neden olmuştur. Young, bölünmüş kıkırdak greftlerin uygulanabilirliğini ortaya koyan ilk kişi olmuştur ve klinik faydaları Peer tarafından gösterilmiştir[148, 149]. Bölünmüş kıkırdak greftlerin, blok kıkırdak greftlere göre istenilen şekil ve büyüklüğe kolayca uyarlanabilme, cerrahi sahaya implantasyonunun ve adaptasyonunun kolay olması ve rinolojik işlemlerde pürüzsüz bir yüzey ortaya çıkararak daha doğal bir görünüm elde etmeye yardımcı olma gibi avantajları bulunmaktadır. Ayrıca literatürde bölünmüş kıkırdakların implante edildiği alanda difüzyonla beslenen yüzey alanı arttığı için viablitesinin daha iyi, rezorbsiyonunun daha az olduğunu gösterir çalışmalar bulunmaktadır[64, 65, 150]. Bu yüzden rinolojik cerrahilerde bölünmüş, ezilmiş kıkırdakların kullanımı artmıştır ve çeşitli materyaller ile kombine edilerek artmaya devam etmektedir. Bölmenin ya da ezmenin bir standardizasyonu olmamakla birlikte, belirli büyüklükteki bölünmüş kıkırdakların ve belirli derecede ezilmiş kıkırdakların viablitesini ve stabilitesini değerlendirmeyi amaçlayan çalışmalar bulunmaktadır[64, 66, 150, 151]. Dong ve ark., farklı boyutlarda bölünmüş kıkırdak ve tıraşlanmış kıkırdak kullanarak yaptıkları experimental çalışmada, kıkırdak greftlerin viablite ve stabilitelerini karşılaştırmıştır[66]. Bu çalışmada, tıraşlanmış kıkırdağın önemli ölçüde ağırlık kaybı yaşadığını belirterek, 1.0-1.5 mm çapındaki bölünmüş kıkırdakların en yüksek canlılık ve stabilizeye sahip olduğunu, bunu 0.5 - 1.0 mm ve <0.5 mm boyutundaki bölünmüş kıkırdakların takip ettiğini bildirmiştir[66]. Kim ve ark., blok kıkırdak, bölünmüş kıkırdak ve ezilmiş kıkırdaklardaki rezorbsiyon miktarını ve kıkırdak dokusunun kalınlığına ve manipulasyonuna göre çevre dokuları nasıl etkilediğini ortaya koymaya çalıştığı experimental bir çalışmada; kıkırdak dokusunun kalınlığına bağlı olarak rezorpsiyon

oranında farklılıklar olduğunu, kalın kıkırdakların kalınlığının zamanla önemli ölçüde azalırken, ince kıkırdakların zamanla etkilenmediği ve nispeten stabil kaldığını belirtmiştir[150]. Ayrıca bölünmüş ve ince katı blok kıkırdağın, kalın katı blok kıkırdaktan daha iyi kondrosit viablitesi gösterdiğini ve inflamasyon, yağ infiltrasyonu, fibrozis, vaskülarizasyon gibi değişikliklerin, bölünmüş ve ezilmiş kıkırdakları çevreleyen dokularda daha belirgin olduğunu bildirmiştir[150]. Ezilmiş kıkırdaklarda ezilme derecesi kıkırdak canlılığını etkileyen önemli bir faktördür. Ezilme derecesi arttıkça, kıkırdak viablitesi azalmaktadır ve daha fazla kıkırdak dokusu bağ dokusuna dönüşmektedir[150]. Kayabasoğlu ve ark. benzer bir experimental çalışmada, bölünmüş kıkırdaktaki hücresel viablitenin ufalanmış, ezilmiş, modifiye edilmemiş kıkırdaktan daha yüksek olduğunu bildirmiştir[64]. Bu durumu; kıkırdak dokunun doğal koşullarda çevreden difüzyon yoluyla beslendiği dikkate alındığında, bölünmüş kıkırdak greft grubunda çevre ile artan temas yüzeyinin, hücresel proliferasyonu daha çok stimüle edebileceğine atfetmiştir[64]. Ayrıca bu çalışmada maksimum viabl hücre sayısı bölünmüş kıkırdak grubunda iken, minimum viabl hücre sayısı ezilmiş kıkırdak grubunda bulunmuştur ve bu sonuç ezme işleminin kondrosit viablitesini azalttığını göstermiştir[64].

Literatürde çeşitli formlardaki kıkırdak greftler otolog, heterolog, alloplastik materyaller ile kombine edilerek, kıkırdak dokuların viablitesini ve stabilitelerini araştırılmıştır. Çalışmamız literatürde, bölünmüş kıkırdak ve bölünmüş kıkırdakla kombine edilmiş TZF'nin, nazal septum perforasyonu onarımındaki etkinliğini histopatolojik olarak ortaya koymayı amaçlayan ilk deneysel çalışma özelliğini taşımaktadır. Çakmak ve ark., yaptıkları experimental hayvan çalışmasında kıkırdak greftleri blok halde, belirli şiddetlerde ezerek ve 1*1 mmlik parçalara bölüp bölünmüş kıkırdakları okside sellüloza sararak paravertebral subkutan dokuya implante etmişlerdir[152]. Ezme şiddeti arttıkça, kıkırdak viablitesinin azalıp daha fazla kıkırdak dokunun bağ dokusuna dönüştüğünü, blok ve hafif ezilmiş greftlerin önemli derecede kondrosit proliferasyonu gösterdiğini, ezme şiddeti arttıkça proliferasyonun azaldığını ve ciddi şekilde ezilmiş ve bölünerek okside selülozla sarılmış greftlerin neredeyse hiç periferik kondrosit proliferasyonu göstermediğini bildirmiştir[152]. Bu sonuçlar okside selülozun sadece kıkırdak proliferasyonunu engellemediğini, aynı zamanda kıkırdak viablitesini de azalttığını göstermektedir[152, 153]. Bölünerek sentetik materyallere sarılmış kıkırdak

greftlerin viablitesinin azalmasının; sarma işleminin bölünmüş kıkırdakların çevre besinlere erişimini engellemesi[65], sentetik materyallerin yabancı cisim reaksiyonu ile absorbe olması sonucu, lenfosit infiltrasyonu ve düzensiz fibrozis ile karakterize bir inflamatuvar reaksiyon meydana gelmesi[146] gibi sebeplere bağlı olabileceği öngörülmüştür. Bölünmüş kıkırdakların okside sellüloz ve temporal fasyaya sarılarak rezorbsiyon derecelerinin karşılaştırıldığı başka bir experimental çalışmada, bölünmüş kıkırdakların, okside sellüloz ile sarıldığında en düşük canlılık oranına sahip olduğu, fasya ile sarılı olan bölünmüş kıkırdak greftlerinin en yüksek canlılık oranına sahip olduğu belirtilmiştir[146]. Kemaloğlu ve Tekin, perikondrium ve fasya ile sarılmış bölünmüş kıkırdak greftlerin kondrosit canlılıklarını kıyasladıkları experimental çalışmalarında, perikondriumla sarılmış kıkırdak greftlerinin, fasyayla sarılan greftlere kıyasla anlamlı derecede daha yüksek kondrosit canlılığı ve greft sağkalım oranlarına sahip olduğunu belirtmişlerdir[154]. Bu çalışma, Topkara ve ark.'nın yaptığı çalışmaya benzer şekilde[155] fasyanın kıkırdak ile çevre dokular arasında bir bariyer oluşturup, greftin plazmatik difüzyonunu engelleyebileceği düşüncesini desteklemektedir ancak farklı çalışmalarda fasya ile sarılı bölünmüş kıkırdak greftlerde, fasyanın perikondrium gibi davranarak kondrosit viablitesini destekleyip, greft rezorbsiyonunu önlediği ve bölünmüş kıkırdak parçalarının genel rejeneratif potansiyelini korumasına katkıda bulunduğu görüşü de mevcuttur[146]. Ateşpare ve ark., kıkırdak greftlerin perikondriumunu ayırarak; blok halde, amniyotik membrana sarılı blok halde ve amniyotik membrana sarılı bölünmüş halde ratların nazal dorsumuna implante etmiş ve kıkırdak greft viablitesinin en yüksek, rezorbsiyonun en az olduğu grubun amniyotik membrana sarılı bölünmüş kıkırdak grubu olduğunu belirtmiştir[156]. Bu çalışmada, bölünmüş kıkırdaklar tek başına implante edilmediği için bölünmüş kıkırdaklarla, amniyotik membrana sarılı bölünmüş kıkırdakların viablitesi karşılaştırılamamıştır. Bizim çalışmamızda her iki gruptaki bölünmüş kıkırdak greftler perikondriumu korunarak greft materyali olarak kullanıldı. Bölünmüş kıkırdak ve TZF ile sarılı bölünmüş kıkırdaklarda, kıkırdak viablitesinin benzer olduğu görüldü.

TZF, son yıllarda kullanımı oldukça artmış kolay elde edilebilir otolog bir ürün olup deneysel çalışmalarda da sıklıkla kullanılan bir materyal haline gelmiştir.

Literatürde, enfeksiyona dirençli bir materyal olan kıkırdak dokusuyla, sahip olduğu sitokinler sayesinde inflamasyonu düzenleyici ve anti-enfeksiyöz etkileri bulunan TZF'nin kombine edildiği, kıkırdak doku ya da çevre dokulardaki histopatolojik değişimleri ortaya koymayı amaçlayan çalışmalar bulunmaktadır. Çalışmamızın önemli bulgularından bir tanesi; interpozisyonel greft materyali olarak bölünmüş kıkırdak ve bölünmüş kıkırdak+TZF kullanıldığında, kontrol grubuna kıyasla makroskobik olarak enfekte görünümün azalmış olmasıydı. Elde ettiğimiz bu sonuca, hem kıkırdak dokusunun enfeksiyona dirençli olması hem de TZF'nin anti-enfeksiyöz etkisinin katkıda bulunabileceğini düşünmekteyiz. Ulusoy ve ark. yaptıkları çalışmada, polipropilen meshin TZF ile kombine edildiğinde, meshin tek başına kullanıldığında ortaya çıkan ciddi lokal inflamatuvar yanıtı ortadan kaldırıp, perforasyon kapanma oranını önemli ölçüde artırdığını belirtmiştir ve TZF'nin inflamasyonu düzenleyici rolüne vurgu yapmıştır[44]. Çalışmamızda NSP onarımı için kullanılan materyaller, otolog olarak elde edildiği için histopatolojik olarak; yabancı cisim reaksiyonu, apse, nekroz ve dev hücre gibi değişiklikler gözlenmemiştir. Çalışmamızın bir diğer önemli bulgusu NSP onarımında interpozisyonel bölünmüş kıkırdak greft ve TZF ile sarılı bölünmüş kıkırdak greft kullanımının cerrahi kapanma başarı oranını artırdığı ve kıkırdak viablitesi açısından grupların benzer olduğunun ortaya konulmasıdır. TZF ile sarma işlemi sonucunda cerrahi kapanma başarı oranı artmıştır ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Güler ve ark., Alloderm, Surgicel ve TZF ile sarılmış bölünmüş kıkırdak ve herhangi bir materyale sarılmadan hazırlanan bölünmüş kıkırdakları tavşanların sırtına implante ettikleri, kıkırdak dokuların viablitesini araştırdıkları çalışmada; TZF ile sarılı bölünmüş kıkırdağın viablitesinin diğer gruplara göre anlamlı derecede daha yüksek olduğunu bildirmiştir[68]. Güler ve ark., kıkırdak viablitesini, kondrosit nükleuslarının kaybı ve periferik kondrosit proliferasyonu açısından değerlendirmişlerdir ve bölünmüş kıkırdak ve TZF ile sarılı bölünmüş kıkırdak dokularını kendi aralarında kıyasladığında periferik kondrosit proliferasyonu açısından fark olmadığını, kondrosit nükleus kaybı açısından anlamlı derecede farklılık olduğunu bildirmiştir[68]. Ayrıca bu iki grup fibrozis ve vaskülarizasyon açısından kıyaslandığında, gruplar arasında anlamlı farklılığın olmadığını belirtmiştir[68]. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde bölünmüş kıkırdak ve bölünmüş kıkırdak+TZF grupları arasında fibrozis, vaskülarizasyon ve yeni kıkırdak oluşumu açısından fark olmadığı görüldü. Göral ve ark. benzer bir

çalışmada, bölünmüş kıkırdak greftleri perikondriumlarından ayırarak; çıplak, TZF, okside sellüloz ve fasyaya sararak histopatolojik olarak incelemiştir[67]. Bu çalışmada kıkırdak viablitesi, laküنالarda bulunan kondrositlerin, toplam laküna sayısına oranlanarak yüzde olarak ifade edilmiştir ve okside sellüloz ile sarılmış greftlerin viablitesinin, çıplak veya TZF ile sarılmış greftlerden anlamlı derecede daha düşük olduğu belirtilmiştir[67]. Ayrıca; çıplak, TZF veya fasya ile sarılmış greftlerin, viablite açısından anlamlı bir fark göstermediği, gruplar arasında inflamasyon, fibrozis veya vaskülarizasyonun da benzer olduğu belirtilmiştir[67]. Bizim çalışmamız; bölünmüş kıkırdak ve bölünmüş kıkırdakla sarılı TZF gruplarındaki kıkırdak viablitesinin benzer olması, fibrozis ve vaskülarizasyon açısından gruplar arasında farklılık olmaması açısından bu çalışmaya benzerlik göstermektedir. Lin ve ark., alar taban ve nostril asimetrisi nedeniyle dört buçuk yıl sonra revizyon rinoplasti yaptıkları bir hastada, önceki operasyonda nazal dorsuma yerleştirilen bölünmüş kıkırdakların mikroskopik incelemesinde; kondrositlerin viablitesini koruduğunu, kıkırdak dokular arasında yoğun fibroz bağ dokularının bulunduğunu bildirmiştir[157]. Bizim çalışmamızda da bölünmüş kıkırdaklar arasında kollajen fibriller ve fibrozis gözlenmiş olup, fibrozisin kıkırdak greftler arasında bir köprü görevi görerek perforasyon alanını kapattığı izlenmiştir. Fibrozis açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmese de fibrozis seviyesi bakımından, iki yara dudağını birleştiren ve perforasyon boşluğunu dolduran miktarda fibrozis içeren deneklerin, bölünmüş kıkırdak ve bölünmüş kıkırdak+TZF grubunda, kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamda daha fazla olduğu izlendi. Benzer şekilde re-epitelizasyonun kontrol grubuna göre, bölünmüş kıkırdak ve TZF ile sarılı bölünmüş kıkırdak grubunda fazla görülmesinin, interpozisyonel greft olarak bölünmüş kıkırdak ve TZF ile sarma işleminin bir köprü görevi görerek epitelizasyonu artırıcı etkisinin olabileceğini düşünmekteyiz.

Bölünmüş kıkırdakların cerrahi prosedürlerde kullanıldığında uygulanan bölgede kümelenme ve düzensizlikler oluşturma gibi bir dezavantajının olduğu bilinmektedir[158]. Bu nedenle bazı çalışmalarda, bölünmüş kıkırdaklar uygulandıkları bölgede daha stabil kalmaları için çeşitli materyallere sarılmıştır. Göde ve ark. yaptıkları çalışmada bölünmüş kıkırdakları enjekte edilebilir TZF ile kombine ederek, enjekte edilebilir TZF'nin bölünmüş kıkırdağın burun

dorsumundaki rezorpsiyon oranını azaltmada, kıkırdak dokuların canlılığını artırarak ya da kıkırdakların formunu koruyup stabilize ederek başarılı olabileceğini belirtmiştir[158]. Çalışmamızda perforasyon kapanma oranları; kontrol grubunda %0, bölünmüş kıkırdak grubunda %66,7 bölünmüş kıkırdak+TZF grubunda %81,8 olarak bulundu ve TZF ile sarma işleminin cerrahi kapanma oranını artırabileceği görüldü. İstatistiksel olarak anlamlı olmamasına karşın, TZF ile sarılı bölünmüş kıkırdak grubunda, bölünmüş kıkırdak grubuna göre sineşi daha yüksek oranda (sırasıyla %45, %8) bulundu. Bu durum, TZF'nin bölünmüş kıkırdakları stabilize edici etkisine karşıt bir sonuçmuş gibi görünse de deneysel çalışmamızın; horizontal planda oldukça dar ve küçük bir bölge olan tavşan nazal kavitesinde yapıldığını, deneysel çalışma sırasında nazal tampon kullanılamadığını ve TZF ile sarılan bölünmüş kıkırdak hacminin tavşan nazal kavitesinde horizontal planda daha fazla yer kaplaması gibi NSP cerrahisi geçiren hastalarda olmayan dezavantajlara sahip olduğunu unutmamak gerektiğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇ

Nazal septum perforasyonu onarımında, bölünmüş kıkırdak ve TZF ile sarılı bölünmüş kıkırdakın etkinliğinin karşılatırılmasını amaçlayan çalışmamızda aşağıdaki sonuçlar elde edildi.

1. Nazal septum perforasyonu onarımında, yalnızca mukozal fleplerin kullanılmasının yeterli olmayacağı tespit edildi.
2. Nazal septum perforasyonu cerrahisinde interpozisyonel greft kullanımının cerrahi başarıyı artıran önemli bir faktör olduğu tespit edildi.
3. TZF ile sarılı bölünmüş kıkırdak kullanılmasının, bölünmüş kıkırdak kullanımına göre cerrahi başarı oranını artırdığı görüldü.
4. İnterpozisyonel greft materyali olarak otolog bölünmüş kıkırdak ya da TZF ile sarılı bölünmüş kıkırdak kullanıldığında apse ve yabancı cisim reaksiyonunun olmadığı görüldü.
5. İnterpozisyonel greft materyali olarak bölünmüş kıkırdak ya da TZF ile sarılı bölünmüş kıkırdak kullanıldığında enfekte görünümün azaldığı tespit edildi.
6. Bölünmüş kıkırdak ve TZF ile sarılı bölünmüş kıkırdakın viablite açısından benzer olduğu gösterildi.
7. İki yara dudakını bir araya getiren fibrozis seviyesinin ve re-epitelizasyonun, bölünmüş kıkırdak ve TZF ile sarılı bölünmüş kıkırdak kullanılan gruplarda fazla olduğu görüldü. Bu gruplarda aynı zamanda cerrahi kapanma oranı da fazla olduğu için bu durumun artmış fibrozis seviyesi ve re-epitelizasyona bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.
8. Deneysel çalışmalar planlanırken, deneysel uygulama ve takip sürecinde ekip çalışmasının önemli bir rol oynadığına inanıyoruz. Özellikle, her bir aşamayı kimin yapacağını belirlenmesi ve tüm deneklerde aynı aşamaların aynı kişi tarafından gerçekleştirilmesi, çalışmanın sonuçlarını etkileyebilecek olası bireysel farklılıkları ortadan kaldırmaktadır. Bu yaklaşımın, deneyin tutarlılığını ve güvenilirliğini artırdığına inanmaktayız.

Sonuç olarak, nazal septal perforasyonun özellikleri, hastalar arasında farklılık göstermektedir. Bu sebeple, her hastanın perforasyon ve hasta özellikleri ayrı ayrı değerlendirilmelidir. Hastalarda, uygun boyut ve şekilde kıkırdak elde

edilemediği durumlarda, bölünmüş kıkırdaklar kullanarak başarılı bir tedavi yapılabileceğine inanmaktayız. Ayrıca kolay elde edilebilir, kolay uygulanabilir ve güvenilir bir materyal olan TZF'nin, içerdіđi sitokinler ve interlökinler sayesinde, nazal kavite gibi geniş bir florası olan yerde anti-enfeksiyöz etkilerinden yararlanılabileceğini; TZF'nin sahip olduğu fibrin içeriği ve mimarisi sayesinde de kıkırdak dokuları stabilize ederek cerrahi başarı oranını artırabileceğini düşünmekteyiz.



KAYNAKLAR

1. Celik, S., et al., The Effect of Platelet-Rich Fibrin and Hyaluronic Acid on Perforation of Nasal Septum. *Am J Rhinol Allergy*, 2022. **36**(6): p. 719-726.
2. Hanci, D., et al., Costal Cartilage and Costal Perichondrium Sandwich Graft in Septal Perforation Repair. *J Craniofac Surg*, 2020. **31**(5): p. 1327-1329.
3. Goh, A.Y. and S.S. Hussain, Different surgical treatments for nasal septal perforation and their outcomes. *J Laryngol Otol*, 2007. **121**(5): p. 419-26.
4. Sonneveld, K.A. and P.K. Sinha, Correction of Septal Perforation/Nasal Airway Repair. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*, 2021. **33**(1): p. 119-124.
5. Lanier, B., et al., Pathophysiology and progression of nasal septal perforation. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2007. **99**(6): p. 473-9; quiz 480-1, 521.
6. Virkkula, P., A.A. Makitie, and S.I. Vento, Surgical outcome and complications of nasal septal perforation repair with temporal fascia and periosteal grafts. *Clin Med Insights Ear Nose Throat*, 2015. **8**: p. 7-11.
7. Kim, S.W. and C.S. Rhee, Nasal septal perforation repair: predictive factors and systematic review of the literature. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 2012. **20**(1): p. 58-65.
8. Cakan, D., et al., The effect of curcumin on healing in an animal nasal septal perforation model. *Laryngoscope*, 2019. **129**(10): p. E349-E354.
9. Jasso-Victoria, R., et al., Usefulness of bovine pericardium as interpositional graft in the surgical repair of nasal septal perforations (experimental study). *Journal of Investigative Surgery*, 2003. **16**(4): p. 209-217.
10. Santamaria-Gadea, A., et al., Innovative Surgical Techniques for Nasal Septal Perforations: Management and Treatment. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2021. **21**(3): p. 17.
11. Metzinger, S.E., Diagnosing and treating nasal septal perforations. *Aesthet Surg J*, 2005. **25**(5): p. 524-9.
12. Uygur, S., et al., Nasal septum perforation repair using a split septal cartilage graft. *J Craniofac Surg*, 2015. **26**(3): p. 983-4.
13. Canellas, J., et al., Platelet-rich fibrin in oral surgical procedures: a systematic review and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2019. **48**(3): p. 395-414.
14. Dohan, D.M., et al., Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2006. **101**(3): p. e37-44.
15. Aricioglu, C., et al., Histological evaluation of effectiveness of platelet-rich fibrin on healing of sinus membrane perforations: A preclinical animal study. *J Craniomaxillofac Surg*, 2017. **45**(8): p. 1150-1157.
16. Neskey, D., J.A. Eloy, and R.R. Casiano, Nasal, septal, and turbinate anatomy and embryology. *Otolaryngol Clin North Am*, 2009. **42**(2): p. 193-205, vii.
17. Flint, P.W., et al., *Cummings Otolaryngology*. 7 ed. 2020.
18. Moore, K.L., M.G. Torchia, and T.V.N. Persaud, *The Developing Human* 10 ed. 2015: Elsevier Health Sciences.
19. Huizing, E.H. and J.A.M.d. Groot, *Functional Reconstructive Nasal Surgery*, ed. E.H. Huizing and J.A.M.d. Groot. 2015: Thieme.
20. Sataloff's *Comprehensive Textbook of Otolaryngology: Head and Neck Surgery. Rhinology/Allergy and Immunology*, ed. R.T. Sataloff. Vol. 2. 2016.

21. ARINCI, P.D.K. and P.D.A. ELHAN, Arıncı - Anatomi 1-2. 7 ed. 2020.
22. Moore, K.L., A.F. Dalley, and A.M.R. Agur, Clinically Oriented Anatomy. 8 ed. 2017: Lippincott Williams&Wilki.
23. Watkinson, J., Scott-Brown's Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery. 8 ed. Vol. 1. 2018: CRC Press.
24. Patel, R.G., Nasal Anatomy and Function. Facial Plast Surg, 2017. **33**(1): p. 3-8.
25. Parviz Janfaza, M.D., et al., Surgical Anatomy of the Head and Neck. 1 ed, ed. P.J. M.D. 2011: Harvard University Press.
26. Senior, B.A. and Y. Chan, Rhinology and Allergy: Clinical Reference Guide. 2018: Plural Publishing, Inc.
27. Geurkink, N., Nasal anatomy, physiology, and function. J Allergy Clin Immunol, 1983. **72**(2): p. 123-8.
28. Lane, A.P., Nasal anatomy and physiology. Facial Plast Surg Clin North Am, 2004. **12**(4): p. 387-95, v.
29. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi. 3 ed, ed. P.D.C. KOÇ. 2019: Güneş Tıp Kitabevi.
30. Haddad, F.S., et al., Intracranial complications of submucous resection of the nasal septum. American journal of otolaryngology, 1985. **6**(6): p. 443-447.
31. Holt, G.R., E.T. Garner, and D. McLarey, Postoperative sequelae and complications of rhinoplasty. Otolaryngologic Clinics of North America, 1987. **20**(4): p. 853-876.
32. Ballenger, J.J. and J.B. Snow, Ballenger's otorhinolaryngology: head and neck surgery. 2003: Pmph-usa.
33. Ovalle, W.K. and P.C. Nahirney, Netter's Essential Histology: with Student Consult Access. 2013: Elsevier Health Sciences.
34. Watkinson, J.C. and R.W. Clarke, Scott-Brown's otorhinolaryngology and head and neck surgery: Volume 1: Basic sciences, endocrine surgery, rhinology. 2018: CRC Press.
35. Xi, J., X.A. Si, and M. Malvè, Nasal anatomy and sniffing in respiration and olfaction of wild and domestic animals. Frontiers in Veterinary Science, 2023. **10**.
36. Suckow, M.A., V. Schroeder, and F.A. Douglas, The laboratory rabbit. 2010: CRC Press.
37. Badran, K.W., et al., Anatomy and surgical approaches to the rabbit nasal septum. JAMA Facial Plastic Surgery, 2017. **19**(5): p. 386-391.
38. Ringler, D.H. and C.E. Newcomer, The biology of the laboratory rabbit. 2014: Academic press.
39. Suckow, M.A., K.A. Stevens, and R.P. Wilson, The laboratory rabbit, guinea pig, hamster, and other rodents. 2012: Academic Press.
40. Wang, M. and L. Yu, Transplantation of adipose-derived stem cells combined with decellularized cartilage ECM: a novel approach to nasal septum perforation repair. Med Hypotheses, 2014. **82**(6): p. 781-3.
41. Park, J.H., D. Kim, and H.R. Jin, Nasal septal perforation repair using intranasal rotation and advancement flaps. Am J Rhinol Allergy, 2013. **27**(2): p. e42-7.
42. Eren, E., M.K. Balcı, and A. İşlek, Analysis of patient- and procedure-related risk factors for nasal septal perforations following septoplasty. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2022. **279**(3): p. 1357-1361.
43. Nitro, L., et al., Distribution of cocaine-induced midline destructive lesions: systematic review and classification. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2022. **279**(7): p. 3257-3267.
44. Ulusoy, B., et al., The Use of Platelet-Rich Fibrin and Polypropylene Mesh in Repair of Nasal Septal Perforation. Otolaryngol Head Neck Surg, 2023.

45. Watson, D. and G. Barkdull, Surgical management of the septal perforation. *Otolaryngol Clin North Am*, 2009. **42**(3): p. 483-93.
46. Na, Y., K.W. Kwon, and Y.J. Jang, Impact of nasal septal perforation on the airflow and air-conditioning characteristics of the nasal cavity. *Sci Rep*, 2024. **14**(1): p. 2337.
47. Fermin, J.M., et al., Surgical repair of nasal septal perforations: A systematic review and meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2022. **12**(9): p. 1104-1119.
48. Murray, A. and G.W. McGarry, The clinical value of septal perforation biopsy. *Clin Otolaryngol Allied Sci*, 2000. **25**(2): p. 107-9.
49. Re, M., et al., Surgical treatment of nasal septal perforations. Our experience. *Acta Otorhinolaryngol Ital*, 2006. **26**(2): p. 102-9.
50. Garaycochea, O., A. Santamaría-Gadea, and I. Alobid, State-of-the-art: septal perforation repair. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 2023. **31**(1): p. 11-16.
51. Hadford, S.P., P.J. Ciolek, and D.J. Genther, Trilayer temporalis fascia interposition graft: A reliable technique for nasal septal perforation repair. *Am J Otolaryngol*, 2023. **44**(4): p. 103883.
52. Dedhia, R.D., S.J. Davis, and S.J. Stephan, Optimizing septal perforation repair techniques. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 2020. **28**(4): p. 212-217.
53. Sakellaris, N.I., et al., Added value of 3D printing technology in the manufacturing of customised septal buttons: A scoping review of the literature. *Am J Otolaryngol*, 2023. **44**(4): p. 103916.
54. Kridel, R.W.H. and S.W. Delaney, Approach to Correction of Septal Perforation. *Facial Plast Surg Clin North Am*, 2019. **27**(4): p. 443-449.
55. Schultz-Coulon, H.J., Three-layer repair of nasoseptal defects. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2005. **132**(2): p. 213-8.
56. Mesa-Marrero, M., et al., Rhinotillexomania: A Manifestation of Psychiatric Illness. *Acta Otorrinolaringol Esp (Engl Ed)*, 2021. **72**(6): p. 394-398.
57. Tranchito, E. and N. Chhabra, Rhinotillexomania Manifesting as Empty Nose Syndrome. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2020. **129**(1): p. 87-90.
58. Lindemann, J., et al., A contemporary review of “realistic” success rates after surgical closure of nasal septal perforations. *Auris Nasus Larynx*, 2021. **48**(6): p. 1039-1046.
59. Lindemann, J., et al., Long-term results after surgical closures of septal perforations. *Laryngo-Rhino-Otologie*, 2014. **93**(11): p. 751-755.
60. Yucebas, K., et al., Polypropylene mesh for nasal septal perforation repair: an experimental study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2017. **274**(1): p. 261-266.
61. Passali, D., et al., Surgical treatment of nasal septal perforations: SIR (Italian Society of Rhinology) experts opinion. *Acta Otorrinolaringol Esp (Engl Ed)*, 2017. **68**(4): p. 191-196.
62. Rossi Meyer, M.K., A.R. Abtahi, and S.R. Owen, Temporoparietal Fascia Graft and Polydioxanone Plate Repair of Nasal Septal Perforation. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2024. **133**(1): p. 63-68.
63. Bansberg, S.F., C.M. Taylor, and G.S. Neel, Auricular Perichondrium Graft for Septal Perforation Repair. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2021: p. 34894211015738.
64. Kayabasoglu, G., et al., The comparison of the viability of crushed, morselized and diced cartilage grafts: a confocal microscopic study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2015. **272**(5): p. 1135-42.
65. Liao, J.L., et al., Viability and Biomechanics of Bare Diced Cartilage Grafts in Experimental Study. *J Craniofac Surg*, 2017. **28**(6): p. 1445-1450.
66. Dong, W., et al., Viability and Stability of Various-Sized Free Diced Cartilage in an Experimental Study. *Aesthet Surg J*, 2023. **43**(3): p. Np143-np154.

67. Göral, A., et al., Platelet-Rich Fibrin Improves the Viability of Diced Cartilage Grafts in a Rabbit Model. *Aesthet Surg J*, 2016. **36**(4): p. Np153-62.
68. Güler, İ., et al., Efficacy of platelet-rich fibrin matrix on viability of diced cartilage grafts in a rabbit model. *Laryngoscope*, 2015. **125**(3): p. E104-11.
69. Hall, J. and G.A. Guyton, Hall: Textbook of Medical Physiology Fourteenth Edition. Vol. 14. 2021, Elsevier.
70. Mulroney, S. and A. Myers, Netter's Essential Physiology E-Book. 2015: Elsevier Health Sciences.
71. Dohan, D.M., et al., Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part II: platelet-related biologic features. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2006. **101**(3): p. e45-50.
72. Wing, E.J. and F.J. Schiffman, Cecil Essentials of Medicine E-Book. 2021: Elsevier Health Sciences.
73. Huang, M., et al., Interleukins in Platelet Biology: Unraveling the Complex Regulatory Network. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2024. **17**(1).
74. Bai, M.Y., et al., Current Progress of Platelet-Rich Derivatives in Cartilage and Joint Repairs. *Int J Mol Sci*, 2023. **24**(16).
75. Pereira, V.B.S., et al., Biological and Cellular Properties of Advanced Platelet-Rich Fibrin (A-PRF) Compared to Other Platelet Concentrates: Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci*, 2023. **25**(1).
76. Cl, K., et al., Antimicrobial Effects of Platelet-Rich Plasma and Platelet-Rich Fibrin: A Scoping Review. *Cureus*, 2023. **15**(12): p. e51360.
77. Elver, A. and M.G. Caymaz, Novel approaches to the use of platelet-rich fibrin: A literature review. *Saudi Dent J*, 2023. **35**(7): p. 797-802.
78. Liu, M., Y. Liu, and F. Luo, The role and mechanism of platelet-rich fibrin in alveolar bone regeneration. *Biomed Pharmacother*, 2023. **168**: p. 115795.
79. Grzelak, A., et al., Recent Achievements in the Development of Biomaterials Improved with Platelet Concentrates for Soft and Hard Tissue Engineering Applications. *Int J Mol Sci*, 2024. **25**(3).
80. Dohan, D.M., et al., Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part III: leucocyte activation: a new feature for platelet concentrates? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2006. **101**(3): p. e51-5.
81. Dohan Ehrenfest, D.M., et al., Slow release of growth factors and thrombospondin-1 in Choukroun's platelet-rich fibrin (PRF): a gold standard to achieve for all surgical platelet concentrates technologies. *Growth Factors*, 2009. **27**(1): p. 63-9.
82. Li, C., et al., Asymptomatic vs symptomatic septal perforations: a computational fluid dynamics examination. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2019. **9**(8): p. 883-890.
83. Nomura, T., et al., Effects of nasal septum perforation repair on nasal airflow: An analysis using computational fluid dynamics on preoperative and postoperative three-dimensional models. *Auris Nasus Larynx*, 2018. **45**(5): p. 1020-1026.
84. Farzal, Z., et al., A computational fluid dynamics analysis of the effects of size and shape of anterior nasal septal perforations. *Rhinology*, 2019. **57**(2): p. 153-159.
85. Zhou, B., et al., Impact of airflow communication between nasal cavities on nasal ventilation. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 2013. **75**(5): p. 301-8.
86. Grant, O., et al., Numerical model of a nasal septal perforation. *Stud Health Technol Inform*, 2004. **107**(Pt 2): p. 1352-6.
87. Otto, B.A., et al., Computational fluid dynamics evaluation of posterior septectomy as a viable treatment option for large septal perforations. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2017. **7**(7): p. 718-725.

88. Pless, D., et al., Numerical simulation of airflow patterns and air temperature distribution during inspiration in a nose model with septal perforation. *Am J Rhinol*, 2004. **18**(6): p. 357-62.
89. Cannon, D.E., et al., Modeling nasal physiology changes due to septal perforations. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2013. **148**(3): p. 513-8.
90. Beckmann, N., et al., Posterior septal resection: a simple surgical option for management of nasal septal perforation. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2014. **140**(2): p. 150-4.
91. Davis, S.J., et al., Septal Perforoplasty for Management of Symptomatic Nasal Septal Perforation: An Alternative to Surgical Closure. *Facial Plast Surg Aesthet Med*, 2021. **23**(2): p. 103-109.
92. Khong, G.C. and S.C. Leong, Correlation of sinonasal symptoms with the size and position of nasal septal perforations. *Laryngoscope*, 2020. **130**(12): p. E715-e720.
93. Pereira, C., et al., Nasoseptal Perforation: from Etiology to Treatment. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2018. **18**(1): p. 5.
94. Vignes, S., et al., Nasal septal perforation and systemic disease. *La Revue de Medecine Interne*, 2002. **23**(11): p. 919-926.
95. Geltzeiler, M. and T.O. Steele, Nasal septal perforation secondary to systemic bevacizumab. *Am J Otolaryngol*, 2017. **38**(3): p. 354-355.
96. Kridel, R.W., Considerations in the etiology, treatment, and repair of septal perforations. *Facial Plast Surg Clin North Am*, 2004. **12**(4): p. 435-50, vi.
97. Hulterström, A.K., et al., Bacterial flora and the epidemiology of staphylococcus aureus in the nose among patients with symptomatic nasal septal perforations. *Acta Otolaryngol*, 2016. **136**(6): p. 620-5.
98. Gravina, A., et al., Endoscopic Techniques for Nasal Septal Perforation Repair: A Systematic Review. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2023. **132**(5): p. 527-535.
99. Joo, H.A. and Y.J. Jang, Factors Affecting the Surgical Outcome in Nasal Septal Perforation Repair. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2024. **133**(1): p. 14-21.
100. Romo, T., 3rd, et al., Repair of nasal septal perforation utilizing the midface degloving technique. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1988. **114**(7): p. 739-42.
101. Delaney, S.W. and R.W.H. Kridel, Contemporary Trends in the Surgical Management of Nasal Septal Perforations: A Community Survey. *Facial Plast Surg*, 2019. **35**(1): p. 78-84.
102. Heller, J.B., et al., Repair of large nasal septal perforations using facial artery musculomucosal (FAMM) flap. *Ann Plast Surg*, 2005. **55**(5): p. 456-9.
103. Kogan, L., et al., Nasal septal perforation repair using oral mucosal flaps. *Isr Med Assoc J*, 2007. **9**(5): p. 373-5.
104. Barry, C., P.A. Eadie, and J. Russell, Radial forearm free flap for repair of a large nasal septal perforation: a report of a case in a child. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2008. **61**(8): p. 996-7.
105. Xu, M., Y. He, and X. Bai, Effect of Temporal Fascia and Pedicle Inferior Turbinate Mucosal Flap on Repair of Large Nasal Septal Perforation via Endoscopic Surgery. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 2016. **78**(6): p. 303-307.
106. Tastan, E., et al., Inferior turbinate composite graft for repair of nasal septal perforation. *Am J Rhinol Allergy*, 2012. **26**(3): p. 237-42.
107. Cassano, M., Endoscopic Repair of Nasal Septal Perforation with "Slide and Patch" Technique. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2014. **151**(1): p. 176-8.
108. Friedman, M., H. Ibrahim, and V. Ramakrishnan, Inferior turbinate flap for repair of nasal septal perforation. *Laryngoscope*, 2003. **113**(8): p. 1425-8.
109. Murakami, C.S., J.D. Kriet, and A.P. Ierokomos, Nasal reconstruction using the inferior turbinate mucosal flap. *Arch Facial Plast Surg*, 1999. **1**(2): p. 97-100.

110. Rettinger, G., H. Masing, and W. Heintz, [Management of septal perforations by rotationplasty of the septal mucosa]. *Hno*, 1986. **34**(11): p. 461-6.
111. Li, F., et al., Pedicled local mucosal flap and autogenous graft for the closure of nasoseptal perforations. *Acta Otolaryngol*, 2011. **131**(9): p. 983-8.
112. Newton, J.R., P.S. White, and M.S. Lee, Nasal septal perforation repair using open septoplasty and unilateral bipedicled flaps. *J Laryngol Otol*, 2003. **117**(1): p. 52-5.
113. Teymoortash, A., et al., Experiences with a new surgical technique for closure of large perforations of the nasal septum in 55 patients. *Am J Rhinol Allergy*, 2011. **25**(3): p. 193-7.
114. Woolford, T.J. and N.S. Jones, Repair of nasal septal perforations using local mucosal flaps and a composite cartilage graft. *J Laryngol Otol*, 2001. **115**(1): p. 22-5.
115. Ceylan, A., et al., Upper lateral cartilage inner mucoperichondrial flap technique for the repair of nasal septal perforation. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 2007. **69**(4): p. 245-50.
116. Çomoğlu, Ş., et al., Unilateral Inner Mucoperichondrium Flap From Upper Lateral Cartilage and Inferior Mucosal Advancement Flap Technique for Repair of Septal Perforations. *J Craniofac Surg*, 2016. **27**(3): p. e323-7.
117. Moon, I.J., et al., Predictive factors for the outcome of nasal septal perforation repair. *Auris Nasus Larynx*, 2011. **38**(1): p. 52-7.
118. Ozkul, H.M., et al., Repair of symptomatic nasoseptal perforations using mucosal regeneration technique with interpositional grafts. *J Craniofac Surg*, 2014. **25**(1): p. 98-102.
119. Ozturan, O., et al., Endoscopic Endonasal Repair of Septal Perforation with Interpositional Auricular Cartilage Grafting via a Mucosal Regeneration Technique. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2016. **155**(4): p. 714-7.
120. Pedroza, F., L.G. Patrocinio, and O. Arevalo, A review of 25-year experience of nasal septal perforation repair. *Arch Facial Plast Surg*, 2007. **9**(1): p. 12-8.
121. Daneshi, A., et al., Repair of large nasal septal perforation with titanium membrane: report of 10 cases. *Am J Otolaryngol*, 2010. **31**(5): p. 387-9.
122. Levin, M., et al., Nasal Septal Perforation Reconstruction with Polydioxanone Plate: A Systematic Review. *Facial Plast Surg*, 2022. **38**(4): p. 428-433.
123. Flavill, E. and J.E. Gilmore, Septal perforation repair without intraoperative mucosal closure. *Laryngoscope*, 2014. **124**(5): p. 1112-7.
124. Epprecht, L., et al., Closure of nasal septal perforations with a polydioxanone plate and temporoparietal fascia in a closed approach. *Am J Rhinol Allergy*, 2017. **31**(3): p. 190-195.
125. Morse, J., et al., Outcomes of Nasal Septal Perforation Repair Using Combined Temporoparietal Fascia Graft and Polydioxanone Plate Construct. *JAMA Facial Plast Surg*, 2019. **21**(4): p. 319-326.
126. Mola, F., et al., The comparison of acellular dermal matrix (Alloderm), Dacron, Gore-Tex, and autologous cartilage graft materials in an experimental animal model for nasal septal repair surgery. *Am J Rhinol*, 2007. **21**(3): p. 330-4.
127. Jing, J., et al., Application of Biologic Graft in Nasal Septal Perforation Repair. *Ear Nose Throat J*, 2024; p. 1455613241233748.
128. Kridel, R.W., H. Foda, and K.C. Lund, Septal perforation repair with acellular human dermal allograft. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1998. **124**(1): p. 73-8.
129. Conrad, D.J., H. Zhang, and D.W.J. Côté, Acellular Human Dermal Allograft as a Graft for Nasal Septal Perforation Reconstruction. *Plast Reconstr Surg*, 2018. **141**(6): p. 1517-1524.
130. Ayshford, C.A., et al., Endoscopic repair of nasal septal perforation with acellular human dermal allograft and an inferior turbinate flap. *Clin Otolaryngol Allied Sci*, 2003. **28**(1): p. 29-33.

131. Romo, T., 3rd, et al., A graduated approach to the repair of nasal septal perforations. *Plast Reconstr Surg*, 1999. **103**(1): p. 66-75.
132. Sharma, A., et al., Healing septal perforations by secondary intention using acellular dermis as a bioscaffold. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2015. **124**(6): p. 425-9.
133. Hunter, B.G., Cartilage Sparing Septal Perforation Repair using Rotation Flaps and a Collagen Interposition Graft: A Case Series. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2021. **130**(7): p. 745-751.
134. Cavada, M.N., et al., Septal Perforation Repair Utilizing an Anterior Ethmoidal Artery Flap and Collagen Matrix. *Am J Rhinol Allergy*, 2019. **33**(3): p. 256-262.
135. Nuñez-Fernández, D., J. Vokurka, and V. Chrobok, Bone and temporal fascia graft for the closure of septal perforation. *J Laryngol Otol*, 1998. **112**(12): p. 1167-71.
136. Mina, M.M. and Z. Downar-Zapolski, Closure of nasal septal perforations. *J Otolaryngol*, 1994. **23**(3): p. 165-8.
137. Fairbanks, D.N. and G.R. Fairbanks, Nasal septal perforation: prevention and management. *Ann Plast Surg*, 1980. **5**(6): p. 452-9.
138. Miglani, A., C. Taylor, and S.F. Bansberg, Septal Perforation Repair Using Bilateral Mucosal Flaps With a Temporalis Fascia Interposition Graft. *Laryngoscope*, 2021. **131**(6): p. 1277-1280.
139. Kridel, R.W., W.D. Appling, and W.K. Wright, Septal perforation closure utilizing the external septorhinoplasty approach. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1986. **112**(2): p. 168-72.
140. Toriumi, D.M., Q.M. Cappelle, and V. Chung, Use of Costal Perichondrium as an Interpositional Graft for Septal Perforation Closure. *JAMA Facial Plast Surg*, 2017. **19**(2): p. 121-127.
141. Bansberg, S.F., et al., Autologous Interposition Grafts for Mucosal Flap Septal Perforation Repair. *Facial Plast Surg Aesthet Med*, 2023.
142. Chien, L., et al., Predictors of Success of Endonasal Septal Perforation Repair: A 10-Year Experience. *Facial Plast Surg Aesthet Med*, 2024. **26**(2): p. 117-123.
143. Hussain, A. and N. Kay, Tragal cartilage inferior turbinate mucoperiosteal sandwich graft technique for repair of nasal septal perforations. *J Laryngol Otol*, 1992. **106**(10): p. 893-5.
144. Hussain, A. and P. Murthy, Modified tragal cartilage--temporoparietal and deep temporal fascia sandwich graft technique for repair of nasal septal perforations. *J Laryngol Otol*, 1997. **111**(5): p. 435-7.
145. Bocchieri, A. and A. Marano, The conchal cartilage graft in nasal reconstruction. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2007. **60**(2): p. 188-94.
146. Brenner, K.A., et al., Survival of diced cartilage grafts: an experimental study. *Plast Reconstr Surg*, 2006. **117**(1): p. 105-15.
147. Trivisonno, A., et al., Fluid Cartilage as New Autologous Biomaterial in the Treatment of Minor Nose Defects: Clinical and Microscopic Difference Amongst Diced, Crushed, and Fluid Cartilage. *Materials (Basel)*, 2019. **12**(7).
148. Young, F., Autogenous cartilage grafts. *Surgery*, 1941. **10**: p. 7.
149. PEER, L.A., Diced cartilage grafts: new method for repair of skull defects, mastoid fistula and other deformities. *Archives of Otolaryngology*, 1943. **38**(2): p. 156-165.
150. Kim, S.H., J.H. Suh, and Y.J. Jang, Histomorphological Findings of Cartilage and Surrounding Tissues According to Thickness and Manipulations in Rabbits. *Aesthet Surg J*, 2022. **42**(7): p. Np489-np500.
151. Ergun, O., et al., Sliced vs crushed cartilage for camouflage: long-term graft survival and histological outcomes. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2022. **279**(6): p. 2943-2950.

152. Cakmak, O., et al., Viability of crushed and diced cartilage grafts: a study in rabbits. Arch Facial Plast Surg, 2005. **7**(1): p. 21-6.
153. Yilmaz, S., et al., Viability of diced, crushed cartilage grafts and the effects of Surgicel (oxidized regenerated cellulose) on cartilage grafts. Plast Reconstr Surg, 2001. **108**(4): p. 1054-60; discussion 1061-2.
154. Kemaloğlu, C.A. and Y. Tekin, A comparison of diced cartilage grafts wrapped in perichondrium versus fascia. Aesthetic Plast Surg, 2014. **38**(6): p. 1164-8.
155. Topkara, A., et al., Effect of Concentrated Growth Factor on Survival of Diced Cartilage Graft. Aesthet Surg J, 2016. **36**(10): p. 1176-1187.
156. Atespare, A., et al., Utility of Cartilage Grafts Wrapped With Amniotic Membrane in Dorsal Nasal Augmentation. J Craniofac Surg, 2016. **27**(4): p. 938-42.
157. Lin, S.I., et al., Histology and Long-term Stability of Diced Cartilage Graft for Revision Rhinoplasty in a Cleft Patient. Plast Reconstr Surg Glob Open, 2016. **4**(6): p. e763.
158. Gode, S., et al., Effect of Injectable Platelet-Rich Fibrin on Diced Cartilage's Viability in Rhinoplasty. Facial Plast Surg, 2019. **35**(4): p. 393-396.



ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Hayvan Nazal Septal Perforasyon Modelinde Bölünmüş Kıkırdak ve Bölünmüş Kıkırdakla Birlikte Trombositten Zengin Fibrin Kullanımının Tedavideki Etkinliğinin Araştırılması

Dr. Halis ÇÖLKESEN

Kulak Burun Boğaz Hastalıkları & Baş Boyun Cerrahisi Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ / KONYA, 2024

Amaç: Nazal septum perforasyonu, ortaya çıkardığı semptomlar nedeniyle hastaların günlük yaşam kalitesini ciddi şekilde azaltmaktadır. Tedavisinde, " altın standart " olarak kabul edilen bir yöntem henüz bulunmamaktadır. Bölünmüş kıkırdaklar, cerrahi onarımda interpozisyonel greft materyali olarak kullanılmaktadır ancak yerleştirildikleri bölgede kümelenme, yeterli rijiditeyi sağlayamama gibi dezavantajları bulunmaktadır. Bu nedenle bölünmüş kıkırdaklar, çeşitli materyallere sarılarak cerrahi onarımda kullanılmaktadır. Trombositten zengin fibrinin (TZF), içerdiği sitokinler sayesinde doku iyileşmesini destekleme, inflamasyonu düzenleme, enfeksiyonu azaltma ve içerdiği fibrin mimarisi sayesinde dokuları stabilize etme gibi özellikleri bulunmaktadır. Çalışmamızda, septum perforasyon onarımında interpozisyonel greft materyali olarak, bölünmüş kıkırdak ve trombositten zengin fibrinle sarılı bölünmüş kıkırdak kullanımının etkinliğini araştırmayı amaçladık.

Çalışma Tasarımı: Prospektif deneysel çalışma

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 36 adet New-Zealand türü tavşan dahil edildi. Denekler rastgele 3 eşit gruba ayrıldı. Deneklerin tümünün nazal septumunda 10*10 mm boyutunda perforasyon oluşturuldu. Kontrol grubunda oluşturulan perforasyon bilateral mukozal flep ile, bölünmüş kıkırdak grubunda bilateral mukozal flep + bölünmüş kıkırdaklar ile, bölünmüş kıkırdak + TZF grubunda bilateral mukozal flep + TZF ile sarılı bölünmüş kıkırdaklar ile onarıldı. Dört haftalık takip sürecinin ardından denekler kurban edildi. Kurban edilen deneklerin septumları makroskopik olarak incelendikten sonra histopatolojik değerlendirme için rezeke edildi.

Bulgular: Kontrol grubundaki tüm deneklerde perforasyonun kapanmadığı görüldü. Bölünmüş kıkırdak grubunda perforasyon kapanma oranı %66,7 iken TZF ile sarılı bölünmüş kıkırdak grubunda %81,8 idi. Perforasyon kapanma oranı, interpozisyonel greft kullanılan gruplarda kontrol grubunda kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla görüldü ($p<0.001$). İnterpozisyonel greft kullanılan gruplar kendi arasında kıyaslandığında, TZF kullanılan grupta kapanma oranının daha yüksek olduğu ancak aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. Enfekte görünüm skorunun kontrol grubunda; bölünmüş kıkırdak ve bölünmüş kıkırdak + TZF grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görüldü ($p=0,019$). Kıkırdak viablitesi açısından, bölünmüş kıkırdak ve bölünmüş kıkırdak + TZF grupları arasında anlamlı farklılığın olmadığı tespit edildi ($p=0.338$). Ayrıca gruplar fibrozis seviyesi açısından kıyaslandığında; iki yara dudaklarını birleştiren ve perforasyon boşluğunu dolduran miktarda fibrozis içeren deneklerin, bölünmüş kıkırdak ve bölünmüş kıkırdak + TZF grubunda, kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamda daha fazla olduğu görüldü ($p<0,001$). Re-epitelizasyon skorunun, bölünmüş kıkırdak ve bölünmüş kıkırdak + TZF grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla olduğu ($p<0,001$); bölünmüş kıkırdak ve bölünmüş kıkırdak + TZF grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılığın olmadığı saptandı.

Sonuç: Nazal septal perforasyon onarımında, interpozisyonel greft kullanımı cerrahi başarıyı artıran en önemli faktördür. Bölünmüş kıkırdakların en büyük dezavantajı yerleştirildikleri yerde stabil kalmamalarıdır ve çalışmamızda bölünmüş kıkırdakların, TZF ile sarılarak cerrahi kapanma başarı

oranını arttırabileceği gösterildi. Ayrıca, interpozisyonel greft olarak bölünmüş kıkırdak ve TZF ile sarılı bölünmüş kıkırdak kullanımının, enfekte görünümü azalttığı tespit edildi. Kolay ulaşılabilir, doku iyileşmesini artıran, inflamasyonu düzenleyen ve enfektif süreçlerin oluşmasının önüne geçebilen TZF'nin, nazal septal perforasyon onarımında bölünmüş kıkırdaklarla kombine edildiğinde, cerrahi başarıyı maliyet etkin bir şekilde artırabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Sözcükler : Nazal septum perforasyonu; Bölünmüş kıkırdak; Trombositten zengin fibrin, Deneysel çalışma



SUMMARY

T.C.
SELÇUK UNIVERSITY
FACULTY OF MEDICINE

Evaluation of the Treatment Efficacy of Using Platelet-Rich Fibrin with Sliced Cartilage and Sliced Cartilage in Animal Nasal Septal Perforation Model

Dr. Halis ÇÖLKESEN

Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery

SPECIALIZATION THESIS IN MEDICINE/Konya, 2024

Objective: Nasal septum perforation significantly reduces the quality of daily life for patients due to the symptoms it causes. Currently, there is no "gold standard" method for its treatment. Sliced cartilages are used as interpositional graft materials in surgical repair, but they have disadvantages such as clustering at the implantation site and not providing sufficient rigidity. Therefore, sliced cartilages are used in surgical repair wrapped in various materials. Platelet-rich fibrin (PRF) supports tissue healing with its cytokines, regulates inflammation, reduces infection, and stabilizes tissues thanks to its fibrin architecture. In our study, we aimed to investigate the effectiveness of using sliced cartilage and sliced cartilage wrapped with PRF as interpositional graft materials in the repair of septal perforation.

Study Design: Prospective experimental study

Materials and Methods: Thirty-six New Zealand rabbits were included in the study. The subjects were randomly divided into 3 equal groups. A 10*10 mm perforation was created in the nasal septum of all subjects. In the control group, the created perforation was repaired with bilateral mucosal flaps, in the sliced cartilage group with bilateral mucosal flaps + sliced cartilages, and in the sliced cartilage + PRF group with bilateral mucosal flaps + PRF-wrapped sliced cartilages. After a four-week follow-up period, the subjects were sacrificed. The septa of the sacrificed subjects were examined macroscopically and then resected for histopathological evaluation.

Results: It was observed that the perforation did not close in any of the subjects in the control group. The perforation closure rate was 66.7% in the sliced cartilage group and 81.8% in the PRF-wrapped sliced cartilage group. The perforation closure rate was significantly higher in the groups using interpositional grafts compared to the control group ($p<0.001$). When comparing the groups using interpositional grafts, the closure rate was higher in the PRF group, but the difference was not statistically significant. The infected appearance score was significantly higher in the control group compared to the sliced cartilage and sliced cartilage + PRF groups ($p=0.019$). There was no significant difference in cartilage viability between the sliced cartilage and sliced cartilage + PRF groups ($p=0.338$). Additionally, when comparing the groups in terms of fibrosis level, the number of subjects with fibrosis connecting the two wound edges and filling the perforation gap was significantly higher in the sliced cartilage and sliced cartilage + PRF groups compared to the control group ($p<0.001$). The re-epithelialization score was significantly higher in the sliced cartilage and sliced cartilage + PRF groups compared to the control group ($p<0.001$), with no significant difference between the sliced cartilage and sliced cartilage + PRF groups.

Conclusion: The use of interpositional grafts is the most important factor increasing surgical success in the repair of nasal septal perforation. The biggest disadvantage of sliced cartilages is that they do not remain stable at the implantation site, and our study showed that wrapping sliced cartilages with PRF can increase the surgical closure success rate. Additionally, the use of sliced cartilage and PRF-wrapped sliced cartilage as interpositional grafts was found to reduce the infected appearance. We believe that PRF, which is easily accessible, enhances tissue healing, regulates inflammation, and prevents infectious processes, can increase surgical success in a cost-effective manner when combined with sliced cartilages in nasal septal perforation repair.

Keywords: Nasal septum perforation; Sliced cartilage; Platelet-rich fibrin; Experimental study



EKLER

Ek-1 Etik Kurul Kararı

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ DENEYSEL TIP UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

HAYVAN DENEYLERİ ETİK KURUL KARARI

Karar Sayısı: 2023-43		Toplantı Tarihi: 23.06.2023
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB Anabilim Dalı Doç.Dr. Çağdaş ELSÜRER, Doç.Dr. Bülent ULUSÖY, Dr. Halis ÇÖLKESEN, Dr. Vedat USLU ve Prof.Dr. Nevzat Serdar UĞRAŞ tarafından sunulan “Hayvan Nazal Septal Perforasyon Modelinde Bölünmüş Kıkırdak ve Bölünmüş Kıkırdakla Birlikte Trombositten Zengin Fibrin Kullanımının Tedavideki Etkinliğinin Araştırılması” başlıklı Uzmanlık Tezi kurul tarafından değerlendirildi. Projede belirtilen anesteziik maddenin (Xylazine 5 mg/kg. Ketamin 35 mg/kg) kullanılması uygun görülmüştür. Projede belirtilen ve istatistiksel olarak en güvenilir sonuç elde edilebilecek asgari sayıda kullanılacak olan (36 adet tavşan) hayvan sayısı uygun görülmüştür. Projenin hayvan deneylerine ilişkin yönlerinin Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Yönergesinde belirtilen “Etik Kurallar” dikkate alınarak hazırlandığı belirlenmiştir. Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Yönergesinde yer alan kurallar ve belirtilen “Hayvan Deneyleri İle İlgili Etik İlkeler” saklı kalmak koşulu ile projenin hazırlanmasında “Etik Kurul Yönergesi İlkelerine Uyulduğuna”, çalışmanın deneysel kısmını yapacak çalışmacının “Deney Hayvanları Kullanım Sertifikasına” sahip olduğu dikkate alınarak projenin hayvan kullanım etiği açısından “uygun” olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.		
Prof. Dr. Bahadır ÖZTÜRK Başkan (Katıldı)		
Prof. Dr. Hasan KARA Başkan V. (Katıldı)	Prof. Dr. Nimet ÜNLÜ Üye (Katılmadı)	Prof. Dr. Kamil ÜNEY Üye (Katılmadı)
Prof. Dr. Ayşegül BAYIR Üye (Katıldı)	Doç. Dr. Zafer SAYIN Üye (Katılmadı)	Doç. Dr. İlhan ECE Üye (Katıldı)
Doç. Dr. Mehmet SARGIN Üye (Katıldı)	Dr. Öğr. Üyesi Nejat ÜNLÜKAL Üye (Katıldı)	Dr. Öğr. Üyesi Atilla ORHAN Üye (Katıldı)
Vet. Hekim Muammer GÜLKAYA Üye (Katıldı)	Burhan YILMAZ Üye (Katıldı)	İlhan ALDORA Üye (Katıldı)