



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAMİDİYE ULUSLARARASI TIP FAKÜLTESİ
KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR ŞEHİR HASTANESİ**

KULAK BURUN BOĞAZ VE BAŞ BOYUN CERRAHİSİ KLİNİĞİ

**TAVŞANLARDA OLUŞTURULAN NAZAL SEPTAL
PERFORASYONLARDA TOPİKAL NİGELLA SATİVA (ÇÖREK OTU)
YAĞI UYGULAMASININ NAZAL SEPTAL MUKOZADA YARA YERİ
İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Sedef Çoruk Karahan

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL, 2022



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAMİDİYE ULUSLARARASI TIP FAKÜLTESİ
KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR ŞEHİR HASTANESİ

KULAK BURUN BOĞAZ VE BAŞ BOYUN CERRAHİSİ KLİNİĞİ

TAVŞANLARDA OLUŞTURULAN NAZAL SEPTAL
PERFORASYONLARDA TOPİKAL NİGELLA SATİVA (ÇÖREK OTU)
YAĞI UYGULAMASININ NAZAL SEPTAL MUKOZADA YARA YERİ
İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Sedef Çoruk Karahan

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Hakan Avcı

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL, 2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince beni yetiştiren, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Eğitim ve İdari Sorumlumuz, tez danışmanım Doç. Dr. Hakan Avcı'ya saygı ve şükranlarımı sunarım.

Tezimin hazırlanma aşamasında benden yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Burak Karabulut ve Op. Dr. Doğan Çakan'a,

Uzmanlık eğitimim süresince tecrübelerini, bilgi ve birikimlerini benimle paylaşan Doç. Dr. Mustafa Paksoy, Doç. Dr. Rasim Yılmaz, Op. Dr. Derya Berk, Op. Dr. Burak Dikmen, Op. Dr. Banu Er Çatal, Op. Dr. Burak Kersin, Op. Dr. Melis Demirağ Evman, Op. Dr. Burcu Duygu Başarır, Op. Dr. Hacer Baran, Op. Dr. Mehmet Ateş, Op. Dr. Gülşah Acar Yüceant, Op. Dr. Zeynep Erdoğan Çetin, Op. Dr. Hasan Uzun, Op. Dr. Sermin Kibar Şayan ve daha ismini sayamadığım tüm büyüklerime,

Beş yılımı beraber geçirdiğim, asistanlık sürecinde tüm zorluklarda yanımda olan, ailemden çok vakit geçirdiğim sevgili çalışma arkadaşlarım Uzm. Dr. Nazmiye Yoğurtçu, Op. Dr. Eren Boldaz, Op. Dr. Hanife Özel, Op. Dr. Samet Faraşoğlu, Op. Dr. Seva Öztürk Özbalta, Dr. Tolga Çakıl, Dr. N. Kemal Kaya, Dr. M. Burak Velioglu, Dr. Hazal Duygu Eken, Dr. Burak Ziver Eldemir, Dr. Ahsen Aydın, Dr E. Eren Karaca'ya,

Klinikte, ameliyathanede, poliklinikte ve hastanenin diğer bölümlerinde birlikte çalışma fırsatı bulduğum doktor, hemşire, teknisyen, sekreter ve diğer çalışma arkadaşlarıma,

Tezin patolojik incelemelerini yapan Doç. Dr. Kayhan Başak'a, deney kısmında yardımları dokunan tüm Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi ekibine,

Bugünlere gelmemde büyük katkısı olan İstanbul Atatürk Fen Lisesi ve İstanbul Tıp Fakültesi'ndeki çok değerli hocalarıma,

Beni doğurup büyüten, eğitim ve öğretimimde hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan, sürekli yanımda sevgisini ve desteğini hissettiğim annem Serpil Çoruk ve babam Sebahattin Çoruk'a, bana bu mesleği seçmemde örnek olan, her daim yol gösteren ablalarım Dr. Sinem Çoruk Ayvaz ve Dr. Sibel Çoruk'a, hekimliğine hayran olduğum abim Dr. Hazer Ayvaz'a,

Hayatıma anlam katan, beni ben yapan, tezime desteği ve yardımıyla büyük katkıda bulunan, bu hayattaki en büyük şanslarımdan biri olan sevgili eşim Dr. Eren Karahan'a en içten dileklerle teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Sedef Çoruk Karahan

İstanbul/2022

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	vii
ŞEKİL LİSTESİ	viii
RESİM LİSTESİ	ix
ÖZET	x
ABSTRACT	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 BURUN EMBRİYOLOJİSİ	3
2.2 BURUN ANATOMİSİ.....	4
2.2.1 Nazal Piramit	4
2.2.2 Nazal Septum	5
2.2.2.1 Kıkırdak Septum	5
2.2.2.2 Kemik Septum.....	6
2.2.3 Lateral Nazal Duvar	7
2.2.4 Burun Kanlanması	8
2.2.4.1 Burun Dış Kısımının Kanlanması	8
2.2.4.2 Burun İç Kısımının Kanlanması.....	8
2.2.5 Burun Venöz ve Lenfatik Drenaj	10
2.2.6 Burun İnnervasyonu.....	10
2.3. BURUN HİSTOLOJİSİ.....	10
2.3.1 Vestibüler Bölüm	10
2.3.2 Respiratuar Bölüm	11
2.3.3 Olfaktör Bölüm	11
2.4. TAVŞAN BURUN ANATOMİSİ.....	12
2.5. NAZAL SEPTUM CERRAHİSİ.....	13
2.5.1 Septum Cerrahisi Komplikasyonları.....	14
2.6. NAZAL SEPTUM PERFORASYONU	14
2.6.1 Nazal Septal Perforasyon Tedavisi	15
2.6.1.1 Medikal Tedavi	15
2.6.1.2 Septal Buton Uygulaması.....	16
2.6.1.3 Cerrahi Tedavi.....	16
2.7. YARA İYİLEŞMESİ.....	17
2.7.1 Hemostaz ve İnflamasyon.....	18

2.7.2 Proliferasyon	19
2.7.3 Maturasyon	19
2.8. NİGELLA SATİVA	20
2.8.1. Nigella Sativa'nın Kimyasal İçeriği.....	20
2.8.2. Nigella Sativanın Antioksidan Özellikleri	21
2.8.3. Nigella Sativanın Antiinflamatuvar Özellikleri	22
2.8.4. Nigella Sativanın İmmunmodülatör Özellikleri.....	22
2.8.5. Nigella Sativanın Antihistaminik Özellikleri.....	23
2.8.6. Nigella Sativanın Antimikrobiyal Özellikleri	24
3.GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1. DENEY HAYVANLARININ HAZIRLANMASI VE DENEYSEL İŞLEM	26
3.2. ANESTEZİ UYGULAMASI	29
3.3. CERRAHİ İŞLEM.....	30
3.4. HİSTOPATOLOJİK İNCELEME.....	32
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	33
4.BULGULAR	34
5.TARTIŞMA	46
6.SONUÇ	63
7.KAYNAKLAR.....	64
8.ÖZGEÇMİŞ.....	73
9.EKLER.....	75

KISALTMALAR

AI-H9N2	: Avian Influenza H9N2
Akt	: Protein kinaz B
AR	: Alerjik Rinit
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
CAT	: Katalaz
COX	: Siklooksijenaz
ECM	: Extracellular Matrix
EGF	: Epithelial Growth Factor
EMIT	: Enzyme Multiplied Immunoassay Technique
ERK	: Extracellular signal-regulated protein kinase
GPx	: Glutasyon Peroksidaz
GSH	: Glutasyon
HA	: Hyaluronik Asit
HDPP	: High-Density Porous Polyethylene
IFN-γ	: Interferon- γ
IG	: Immunoglobulin
IGF	: Insulin Like Growth Factor
IL	: İnterlökin
ISCS	: İsotonic Sodium Chloride Solution
i.m.	: İntramuskuler
İMU	: İmulant
iNOS	: Nitrik oksit sentaz

JNK	: c-Jun N-terminal kinaz
LPS	: Lipopolisakkarit
MDA	: Malondialdehid
MEBO	: Moist-Exposed Burn Ointment
MMP-9	: Matrix Metalloproteinase-9
MPO	: Myeloperoksidaz
mRNA	: Mesajcı RNA
NF-κB	: Nükleer faktör kappa-B
NO	: Nitrik oksit
NS	: Nigella Sativa
NSO	: Nigella Sativa Oil / Çörek otu yağı
NSP	: Nazal Septal Perforasyon
p.o	: per oral
PDGF	: Platelet Derived Growth Factor
PDS	: Polidioksanon
PgE2	: Prostaglandin E2
PHT	: Phenytoin
PMN	: Polimorfonükleer Lökosit
PRF	: Platelet Rich Fibrin
ROS	: Reactive Oxygen Species
RT	: Radyoterapi
SMAS	: Süperfisyal Muskuloaponevrotik Sistem
SOD	: Süperoksit Dismutaz
SS	: Silastic Sheet

TAD	: Total Antioksidan Düzeyi
TBK 1	: TANK bağlayıcı kinaz 1
TGF-β	: Transforming Growth Factor- β
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör- α
TOS	: Total Oksidatif Stres Düzeyi
TQ	: Timokinon
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor
WBC	: Lökosit



TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Deney Grupları

Tablo 2: Anestezik, Analjezik ve Nöromüsküler Bloke Edici Ajanlar

Tablo 3: Deneylerde Kullanılan Farmakolojik Ajanlar

Tablo-4: Patolojik Bulguların Dağılımı

Tablo-5: İlaç Etken Grubu ile Kontrol Grubu Arasında Patolojik ve Makroskopik Bulguların Değerlendirilmesi

Tablo-6: İlaç Etken Grubu ile Sham Grubu Arasında Patolojik ve Makroskopik Bulguların Değerlendirilmesi

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Timokinon'un Kimyasal Yapısı

Şekil 2: Epitel Rejenerasyon Dağılımı

Şekil 3: Epitel Dejenerasyon Dağılımı

Şekil 4: İnflamatuar Hücre Yoğunluğu Dağılımı

Şekil 5: Granülasyon Doku Miktarı Dağılımı

Şekil 6: Dev Hücre Varlığı Dağılımı

Şekil 7: Anjiogenez Varlığı Dağılımı

Şekil 8: Fibroblast Varlığı Dağılımı

Şekil 9: Kollajen Varlığı Dağılımı

Şekil 10: Kartilaj Rejenerasyonu Dağılımı

Şekil 11: Kartilaj Dejenerasyonu Dağılımı

Şekil 12: Defektin Makroskopik Kapanma Dağılımı

Şekil 13: Defektin Makroskopik Kapanma Durumunun İlaç Etken Grup ile Sham Grubu Arasındaki Karşılaştırması

RESİM LİSTESİ

Resim 1: 4.-5. Hafta Nazal Plakod ve Prominenslerin Görünümü

Resim 2: İntrauterin Burun Taslağı Oluşumu

Resim 3: External Burun Anatomisi

Resim 4: Nazal Septum Anatomisi

Resim 5: Lateral Nazal Duvar Anatomisi

Resim 6: Burnun Kanlanması

Resim 7: Tavşan Yüz Kemiklerinin Yandan Görünümü

Resim 8: Çalışmamızdaki Tavşanların Laboratuvar Yaşam Alanı

Resim 9: Araştırmamızda Kullanılan Yeni Zelanda Tavşanı Görüntüsü

Resim 10: Nazal Septum Muayenesi

Resim 11: Etken Madde (Nigella Sativa Yağı) İçeriği

Resim 12: Çalışmada Kullanılan Medikal Ajanlar

Resim 13: Perforasyon Modelinde Kullanılan Perforatör

Resim 14: Tavşanda Oluşturulan Nazal Septal Perforasyon Modeli

Resim 15: Histopatolojik İncelemeye Giden Biyopsi Materyali

Resim 16: Numaralandırılmış Spesmen Kapları

Resim 17: Epitel Rejenerasyonu

Resim 18: İyileşme Bölgesini Dolduran Granülasyon Dokusu

Resim 19: Anjiogenez ve İnflamasyon

Resim 20: Subepitelyal Alanda Sayıca Artmış Fibroblastlar

ÖZET

AMAÇ: Çalışmamızda nigella sativa yağının nazal septal perforasyon onarımında yara yeri iyileşmesine katkısının tavşanlar üzerinde oluşturulan septal perforasyon modelinde deneysel olarak makroskopik ve histopatolojik açıdan incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmamızda 18 adet Yeni Zelanda suşu tavşan kullanıldı. 6'şar tavşandan oluşacak şekilde sham (A) grubu, serum fizyolojik (B) grubu, nigella sativa yağı (C) grubu olarak 3 gruba ayrıldı. Her grubun tavşanlarının sol nazal kavitesinden girilerek septumda, perforatörle kolumellanın 0.5 cm posteriorundan 0.5 cm çapında perforasyon oluşturuldu. Cerrahi işlem sonrası Grup A'ya hiçbir tedavi uygulanmadı. İki hafta boyunca her gün sol nazal kaviteye Grup B'de bir damla (0.5 ml) serum fizyolojik, Grup C'ye ise bir damla (0.5ml) Nigella Sativa yağı damlatıldı. 14. günün sonunda yüksek doz anestezikle tavşanlar sakrifiye edildi. Nazal septumdan eski perforasyon sınırlarını içine alacak ve en az 10x10 mm boyutunda olacak şekilde eksizyonel biyopsi materyali alındı. Alınan spesmenler makroskopik ve histopatolojik olarak değerlendirildi.

BULGULAR: Gruplar epitel rejenerasyonu, epitel dejenerasyonu, fibroblast varlığı, kollajen varlığı, anjiogenezis, inflamatuvar hücre yoğunluğu, granülasyon dokusu miktarı, dev hücre varlığı, kartilaj dejenerasyonu, kartilaj rejenerasyonu, defektin makroskopik kapanma oranı parametreleri açısından kıyaslandı. Kontrol grubu ile etken ilaç grubu arasında defektin makroskopik kapanma oranları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p>0.05$). Etken ilaç grubu sham grup ile karşılaştırıldığında defektin makroskopik kapanma oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0.041$). Kontrol grubu ile ilaç etken grubu arasında histopatolojik açıdan istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p>0.05$). Sham grubu ile ilaç etken grubu arasında histopatolojik bakımdan istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p>0.05$).

SONUÇ: Nazal septal perforasyon oluşturulan tavşan modelinde sham grubuna göre nigella sativa yağı kullanılan grupta makroskopik kapanma açısından anlamlı farklılık bulunmuştur. Fakat kontrol grubu ile ilaç etken grubu arasında makroskopik kapanma bakımından anlamlı farklılık saptanamamıştır. Nigella sativa yağının nazal mukozada yara yeri iyileşmesi üzerine etkinliği için daha çok denek üzerinde daha uzun süre takipli farklı çalışmalar yapılabilir.

Anahtar Kelimeler: Nigella sativa, septum perforasyonu, yara iyileşmesi

ABSTRACT

Objective: The objective of this study is to analyze the contribution of Nigella sativa oil experimentally histopathologically and macroscopicly, in the healing process at repairment of the nasal septal perforation model created in rabbits.

Material and Method: 18 New Zealand strain rabbit has been used in our study. The rabbits has been divided into 3 groups consistent of 6 rabbits as sham (A) group, saline (B) group and Nigella sativa oil (C) group. A 0,5 cm diameter nasal septal perforation 0,5 cm posterior to columella is created in every rabbit in every group by entering from left nasal cavity and perforating with a perforator. After surgery no treatment is applied to Group A. A drop (0,5ml) of saline in Group B, a drop (0,5 ml) of Nigella sativa oil in Group C is dropped in the left nasal cavity every day for two weeks. At the end of day 14, the rabbits were sacrificed with a high dose of anesthetic. A minimum of 10x10mm sized excisional biopsy material that included the old nasal septal perforation site is taken from the nasal septums. The specimens are analyzed makroscopicly and histopathologically.

Results: The groups had been compared by epithellium regeneration, presence of fibroblasts, presence of collagens, angiogenesis, inflammatory cell density, the amount of granulation tissue, presence of giant cells, cartilage degeneration, cartilage regeneration, the macroscopic closing rate of the defect. No statistical difference has been found between the active ingredient group and the control group in terms of the macroscoping closing rate of the defect ($p>0,05$). The macroscopic closing rate of the defect was significantly better in the active ingredient group compared to the sham group ($p=0,041$). No statistical difference has been found between the active ingredient group and the control group in terms of histopatology ($p>0,05$). No statistical difference has been found between the active ingredient group and the sham group in terms of histopatology ($p>0,05$).

Conclusion: The group which Nigella sativa oil has been used was significantly different than the sham group in terms of macroscopic closing rate of the defect in the nasal septal perforation created rabbit model. However there were no differences discovered between the control group and the active ingredient group in terms of macroscopic closing rate of the defect. Further studies can be conducted about efficiency of nigella sativa oil application on nasal septal perforations with more test subjects and for longer.

Key Words: Nigella sativa, septum perforation, wound healing

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Nazal septum perforasyonu septumun mukoza, kemik ve kıkırdak yapılarında oluşan nekroz sonucu gelişen anatomik bir defektir (1). Nazal septum perforasyonunun en sık sebebi cerrahi travmadır. Septal perforasyonun diğer sebepleri arasında ise; septal koterizasyon, kriyocerrahi, septal hematoma, nazotrakeal entübasyon, nazal dekonjestan/steroid kullanımı, kimyasal inhalan maruziyeti, kokain kullanımı, vaskülitler, sarkoidoz, Wegener granülomatozu, tüberküloz, sifiliz, difteri gibi bakteriyel enfeksiyonlar, mukormikoz gibi mantar enfeksiyonları, adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom gibi neoplastik hastalıklar yer alır (2).

Septal perforasyonların tedavisi kulak burun boğaz uzmanı için zordur. Hastaların çoğu (%62.4) asemptomatiktir. Geri kalan hastalarda ısıklık, kabuklanma, burun kanaması, ağrı ve tıkanıklık gibi çeşitli semptomlar olabilir (3). Nazal septum perforasyonu medikal ve cerrahi yöntemler ile tedavi edilmektedir. Medikal tedavi, burun içinin nemlenmesini ve yumuşamasını sağlayarak burun içindeki kabuklanmayı, rahatsızlık hissini ve burun kanamasını en aza indirmeyi amaçlar. Genel anestezi veya cerrahi onarım için zayıf aday olabilecek hastalarda ise nazal septal protezler kullanılabilir. Protezler, perforasyonu mekanik olarak kapatır ve genellikle tıbbi sınıf sentetik malzemeden üretilir. Proteze tolerans değişkendir ve sürekli nemlendirmek protez kullanımının tolerasyonuna yardımcı olur. Protezlerin genel olarak düşük enfeksiyon oranı vardır (4). Bu konservatif yöntemlerin başarısızlığı cerrahi müdahale gerektirir. Çoğu prosedürde cerrahi onarımın amacı, perforasyonu kapatmak ve normal nazal fizyolojiyi eski haline getirmektir (3). Nazal septal perforasyonların onarımına yönelik cerrahi işlemler, nazal kaviteden mukozal, mukoperikondriyal ve/veya mukoperiosteal fleplerin kullanılması veya mukozal flepler arasına konnektif doku otogrefti yerleştirilmesi olmak üzere iki ana prensibe dayanmaktadır. Septal perforasyonun cerrahi onarımı “kapalı teknik” veya “açık teknik” kullanılarak yapılabilir. Semptomatik perforasyonların varlığında cerrahi endikedir. Subjektif olan ve fonksiyonel bozukluk göstermeyen perforasyonlar için cerrahi onarım genellikle önerilmez. Ameliyat için kontrendikasyonlar ise genel anestezinin ciddi bir risk faktörü oluşturacağı patolojik durumlar, kronik nazal inflamatuvar süreçler (Sarkoidoz, Wegener Granulomatosis, vb. dahil) ve sürekli kokain kullanımıdır (1).

Dünyada geleneksel tıbaa yönelik eğilim artmaktadır. Geleneksel ilaçlardan biri olan nigella sativa (NS), Ranunculaceae familyasından çift köklü bir bitkidir (5). Nigella sativa

tohumları, Orta Doğu ve Akdeniz ülkelerinde baharat ve tamamlayıcı gıda olarak yüzyıllardır kullanılmaktadır (6). Son çalışmalar, nigella sativa tohumlarının analjezik, antipiretik, anti-inflamatuar, anti-nosiseptif, antioksidan, anti-tümör ve sitotoksik, anti-diyabetik ve anti-ülser özellikleri dahil olmak üzere çeşitli farmakolojik etkilere sahip olduğunu göstermiştir. Bu özelliklerin çoğu, kinon bileşenlerine ve özellikle çörek otu tohumlarının timokinonuna atfedilmiştir (7,8). NS'nin kimyasal bileşimi çeşitlidir ve amino asitler, proteinler, karbonhidratlar, alkaloidler, saponinler, sabit ve uçucu yağlar içerir. NS'de radikal süpürme özelliği olan ve değişken antioksidan aktiviteye sahip dört ana bileşen vardır: timokinon, karvakrol, trans-anetol ve 4-terpineol (5).

Nigella sativa yağının en belirgin aktif maddesi olan Timokinon (TQ)'un daha önce yapılan çalışmalarda antioksidan, antihistaminik, antiinflamatuar etkili olduğu gösterilmiştir (9–11). Bu etkilerinden yararlanılarak alerjik rinitin, sinüzitin, radyoterapiye sekonder akut nazal mukozitin, yaşlanmaya bağlı nazal mukoza semptomlarının tedavisinde faydalı olduğu gösterilmiştir (6,9,12–15). Timokinon'un anjiogenezi uyarak, fibroblast proliferasyonunda ve kollajen sentezinde artış yaparak yara iyileşmesi üzerine pozitif etkili olduğu gösterilmiştir (16). Nigella sativanın ayrıca beyaz kan hücrelerinin varlığını, doku hasarını ve bakteriyel enfeksiyonu azalttığı bildirilmiştir (17).

Literatürde nigella sativa yağının nazal septum mukozasındaki yara iyileşmesi üzerine etkisinin araştırıldığı herhangi bir çalışma yoktur. Vücudun farklı bölgelerinde yara iyileşmesi üzerine oral ve topikal uygulama ile olumlu etkilerin gözlemlendiği çalışmalar mevcut iken, intranazal yol ile uygulamanın yara iyileşmesi üzerine etkisini inceleyen araştırma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada, nigella sativa yağının nazal septal perforasyon onarımında yara yeri iyileşmesine katkısının tavşanlar üzerinde oluşturulan septal perforasyon modelinde deneysel olarak makroskopik ve histopatolojik açıdan incelenmesi amaçlanmıştır.

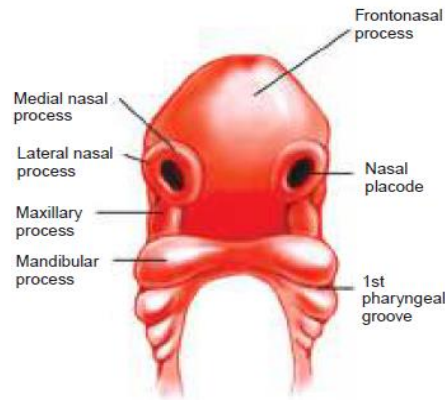
2.GENEL BİLGİLER

2.1 BURUN EMBRİYOLOJİSİ

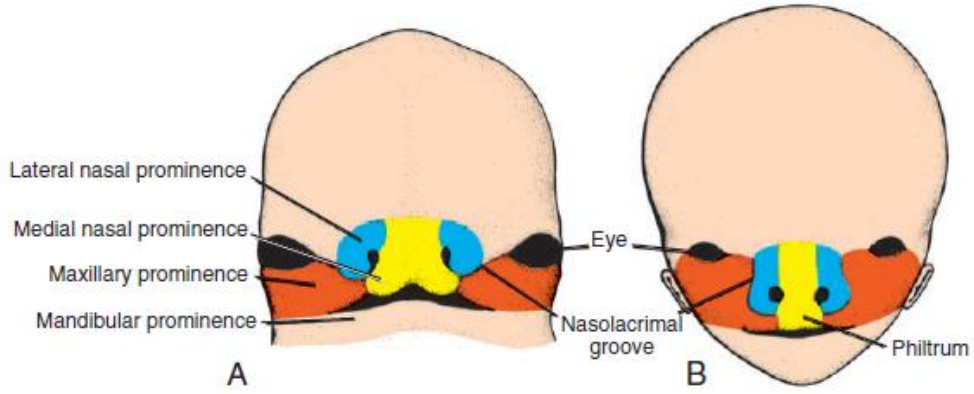
Burun, dördüncü fetal haftada görülebilen frontonazal prominenssten gelişir. Beşinci fetal haftada frontonazal prominensin lateralinden ektodermal plaklar gelişir ve bunlar nostrillerin öncüleri olan nazal plakodları oluşturur. Nazal plakodlar invagine olarak nazal çukurları oluşturur. Altıncı haftada plakodların medial ve lateral kenarları protrude olarak medial ve lateral nazal prominensleri oluşturur. Lateral prominensler alarların oluşumuna katkıda bulunur. Medial nazal prominensler ise burun çatısını, tipi ve üst dudakta filtrumunu oluşturur (18). Septum ise frontonazal prominensin posteriorda orta hatta doğru gelişmesi ve mezodermin maksiller çıkıntılardan orta hatta doğru gelişmesiyle oluşur (19).

Beşinci ve yedinci fetal haftalar arasında nazal çukur derinleşerek nazal kavitenin öncüsü olan nazal sakı oluşturur. Nazal sakın arka sınırında oronazal membran adı verilen epitelyal yapı, yeni oluşan orofarengeal kaviteye bitişiktir. Altıncı haftada bu membran yırtılarak ağız ve burun boşluğu arasında bağlantı kurulur. Nazal kapsül üçüncü fetal ayda oluşmaya başlar ve ilkel bir burun boşluğunun oluşumunu sağlar.

Yedinci ve sekizinci gestasyonel haftalarda nazal kapsülün lateral duvarı, palatal rafların hemen üstünde bir dizi mezenkimal doku çıkıntısı oluşturur. İlk çıkıntı yedinci haftada gelişir ve alt konkayı oluşturur. Sekizinci gebelik haftasında oluşan çıkıntılar regresyon ve füzyon yoluyla önce orta konkayı sonrasında üst konkayı oluşturur. Bazı regrese olmayan çıkıntılar supreme konkayı oluşturmak üzere birleşebilir (20).



Resim 1 4.-5. hafta nazal plakod ve prominenslerin görünümü (Ballenger's Otorhinolaryngology Head And Neck Surgery, 18th ed.'dan alınmıştır.)



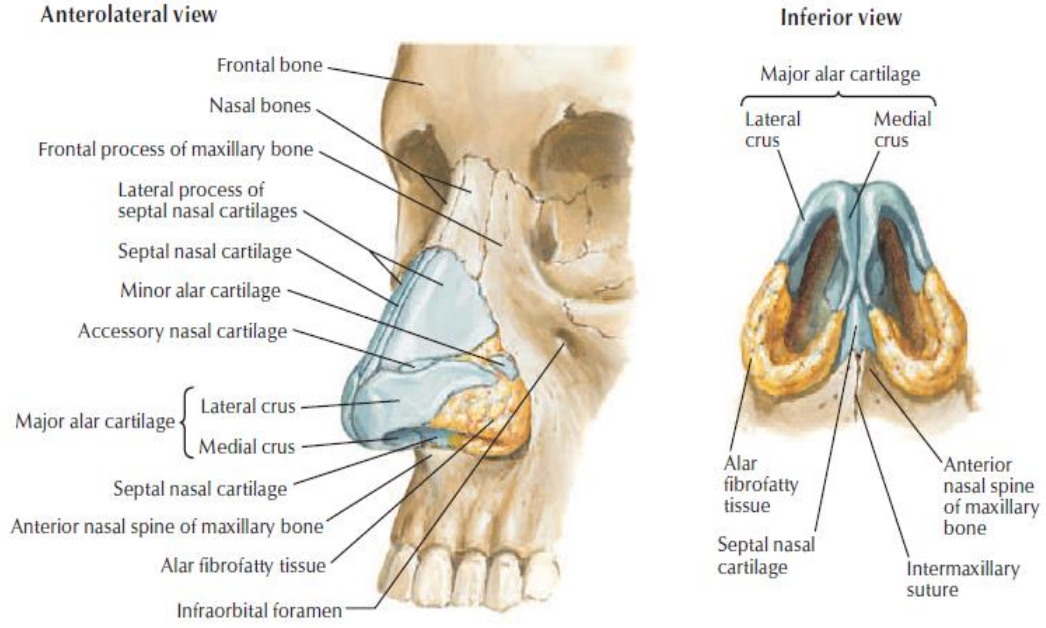
Resim 2 İntrauterin burun taslağı oluşumu A: 7 Hafta B: 10 Hafta (Langman's Medical Embryology: 12th ed - Ch. 17 (Head & Neck)'ten alınmıştır).

2.2 BURUN ANATOMİSİ

2.2.1 Nazal Piramit

Burnun uç kısmı tip olarak isimlendirilmektedir. Nazal dorsum olarak isimlendirilen yapı tipin sefalik kısmında yer almaktadır. Burnun dış kısmı ise kabaca piramit şeklinde olup sefalik kısmı kemik, kaudal kısmı ise kıkırdak yapıdan oluşmaktadır. Bu yapı üstte süperfisyal muskuloaponevrotik sistem (SMAS) ve cilt ile örtülüdür. Genellikle yukarıda daha dar ve daha kalın, aşağıda daha geniş ve daha ince olan nazal kemikler, yukarıda frontal kemiğin nazal kısmı ve lateralde maksillanın nazal çıkıntısı ile birleşir (19). Bu yapı nazal piramitin kemik kısmını oluşturur. Nazal piramidin kıkırdak kısmını ise üst lateral kartilajlar, alar kartilajlar ve sesomoid kartilajlar oluşturmaktadır. Üst lateral kartilajlar alar kartilajlara ve nazal kemiklere fibröz bantlar ile bağlanmaktadır. Medial kenarları ise nazal septumun üst kenarına bağlanmaktadır. Burnun alt 1/3'lük kısmını oluşturan alar kartilajların medial krusları birleşerek nazal tipin şekillenmesini sağlar. Sesamoid kartilajlar ise üst lateral kartilajın lateral kısımları ve alar kartilaj arasında bulunur (21).

Cerrahi anatomiye önemli olan işaret noktaları bulunmaktadır. İki nazal kemiğin frontal kemikle birleştiği yer nasion olarak isimlendirilirken, nazal kemiklerin üst lateral kartilajlar ile birleşim yeri rhinion olarak isimlendirilmektedir (22).



Resim 3 External Burun Anatomisi (Atlas of Human Anatomy, Netter F.H. den alınmıştır)

2.2.2 Nazal Septum

Burna yapısal destek sağlayan septum, kemik ve kıkırdak dokudan oluşan bir plaka şeklindedir (19). Üzeri respiratuar mukoza ile kaplı olan septum, nazal kaviteyi ikiye bölerek nazal boşluktaki hava akımını etkiler (23). Nazal septum membranoz, kıkırdak ve kemik yapılardan oluşan bir bölmedir (21).

Membranoz septum nazal septumun en kaudal kısmı olup bu bölümde kıkırdak veya kemik yoktur. Alar kartilajın medial krusları ile septal kartilaj arasında yer almaktadır (21). Hareketli olan bu yapı nazal tipin ve lobulün esnekliğini ve eğrilebilirliğini sağlar.

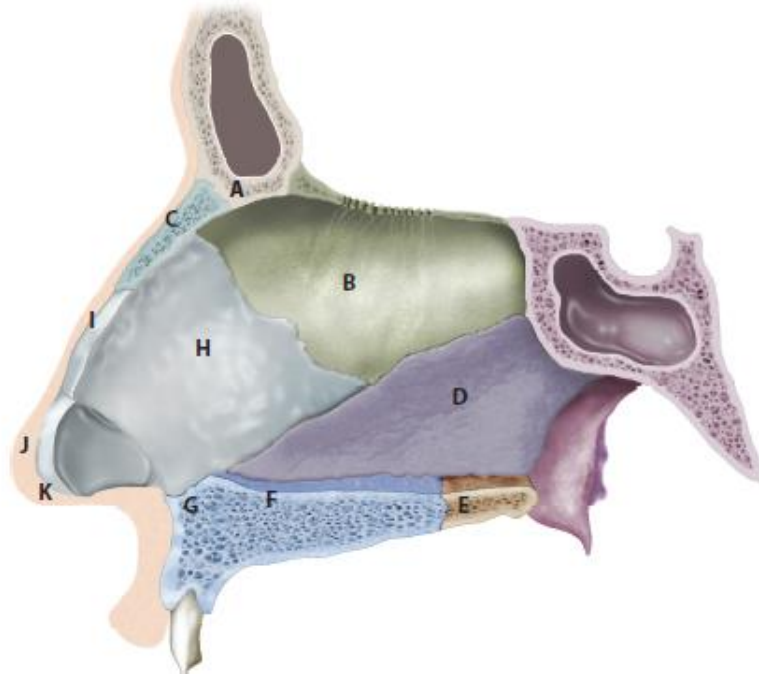
2.2.2.1 Kıkırdak Septum

Septumun anterior kısmını kuadrangüler kıkırdak oluşturmaktadır (19). Hyalin kıkırdak yapısında olan septal kartilaj anteriorda ve santralde ince, superior ve inferiorda ise kalındır (24). Önde membranöz septumdan arkada vomer ve etmoidin perpendiküler laminasına kadar uzanan septal kartilaj, superiorda üst lateral kartilajlara, inferiorda ise maksillanın nazal krestine ve nazal spine bağlıdır (21). Üçgen şeklinde olan üst lateral kartilajlar, posterosuperiorda nazal kemiklerin altına birkaç milimetre ilerleyerek nazal kemiklere, lateralde ise maksillanın frontal çıkıntısına tutunur. Embriyolojik olarak septal kartilaj ve üst lateral kartilaj kondrokraniumun kartilajinöz kapsülünden oluştuklarından dolayı ikisini bir bütün halinde değerlendirmek gerekir (24,25).

2.2.2.2 Kemik Septum

Septumun kemik kısmının anterosuperior bölümünü etmoidin perpendiküler laminası, posteroinferiorunu vomer oluşturmaktadır (21). Anteriorda nazal kemiklerin altına tutunan perpendiküler lamina, posteriorunda lamina kribrosa ve krista gallinin inferiorunda yer almaktadır (26). Perpendiküler lamina nazal septumun en büyük kısmı olmasına rağmen nazal destekte pek fazla rolü yoktur (25). Vomer inferiorda maksilla ve palatin kemiklerin oluşturduğu nazal krista ile, anterosuperiorda etmoidin perpendiküler laminası ile, anteroinferiorda septal kıkırdak ile bağlantı yapmaktadır. Posterosuperiorda sfenoid rostruma uzanmakta olan vomerin posteroinferior kısmı, septumun arka serbest kenarını oluşturur (21).

Kemik septumun inferior kısmını anteriorda premaksilla ve maksiller krest, posteriorunda palatin kemiğin nazal krestini oluşturmakta olup maksiller ve palatin krestin arkasına vomer oturur. Maksiller krestin en öndeki uç noktası 'nazal spin' olarak adlandırılmaktadır ve nazal septum ile sıkı bağlantısı vardır. Nazal spine bağlı olan septal kartilaj nazal tip desteğini sağlamaktadır (24).



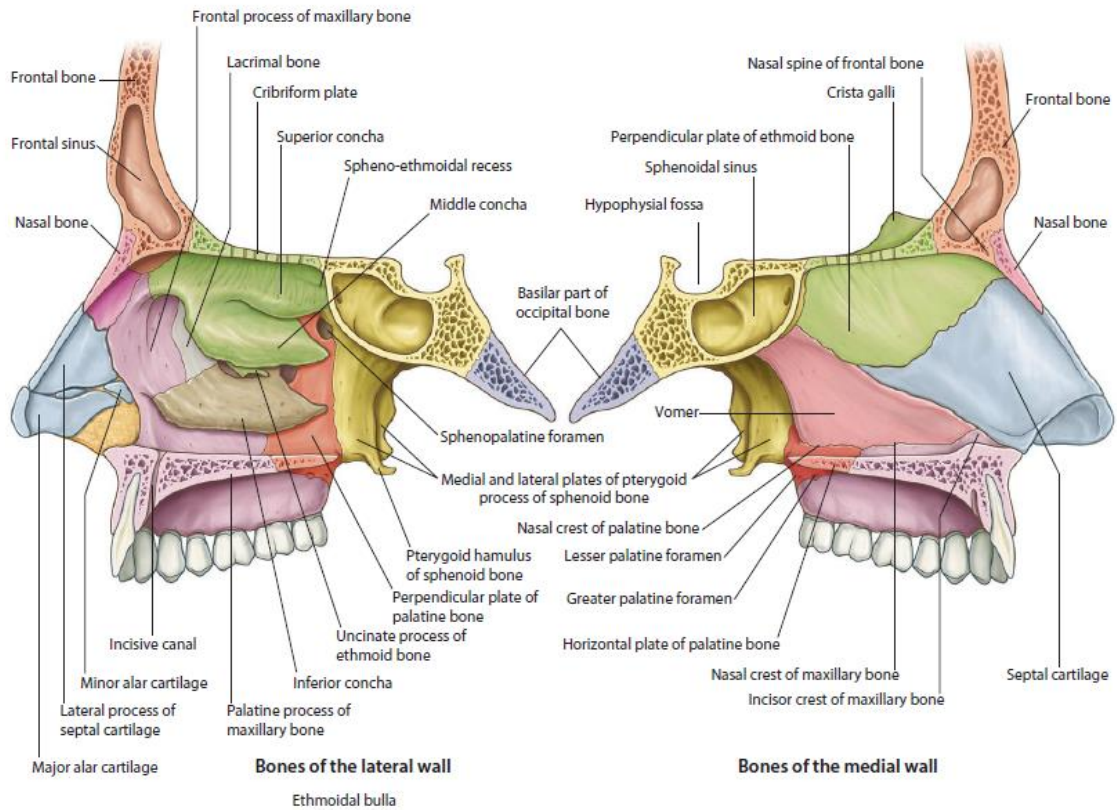
Resim 4 Nazal Septum Anatomisi A-Frontal kemiğin nazal processu B-Etmoid kemiğin perpendikuler plate'i C-Nazal kemik D-Vomer E-Palatin kemiğin horizontal plate'i F-Maksiller kemiğin palatin processu G-Anterior nasal spine H-Quadrangular kartilaj I-Upper lateral kartilaj J-Septumun membranöz kısmı K-Alar kartilaj (Clinical Head and Neck Anatomy for Surgeon, Brennan P.A, Mahadevan V., Evans, B.T. den alınmıştır)

2.2.3 Lateral Nazal Duvar

Lateral nazal duvar, maksiller, lakrimal, etmoid, palatin, pterygoid ve sfenoid kemiklerin katkılarıyla oluşur (20). Lateral duvarda nazal kaviteye doğru çıkıntı yapan respiratuar mukozayla örtülü üç ya da dört adet konka bulunmaktadır. Üst ve orta konkalar etmoid kemiğe ait yapılar olmasına rağmen alt konka kalın mukoz membranla örtülü ayrı bir kemik yapıdır (22). İnsanların %50 sinde supreme konka yer almaktadır (27). Konkalar nazal mukozanın yüzey alanını artırır ve koku almada önemli olan türbülanslı hava akımını oluşturur (20).

Üç konkanın en büyüğü olan alt konka, önde lakrimal kemik ile eklem yapar ve lateralde maksilla ve palatin kemiğin medial prosesine yapışır. Mukozasının hemen altında kavernöz venöz pleksus bulunur. Bu pleksus otonom sinir sisteminin kontrolü altındadır ve nazal siklusa veya çeşitli çevresel uyaranlara yanıt olarak konjesyon oluşmasına izin verir (20,28).

Nazal konkalar ile lateral nazal duvar alt, orta ve üst meallara ayrılır. En geniş meatus alt meatus olup, ön kısmına nazolakrimal kanal açılmaktadır (29). Orta meatus ise sinüslerin drenajında önemli bir role sahiptir.



Resim 5 Lateral Nazal Duvar Anatomisi (Grays Atlas of Anatomy, Drake, R., Vogl A. W., Mitchell A.W.M., Tibbitts R., Richardson P. Kitabından alınmıştır.)

2.2.4 Burun Kanlanması

Burun kanlanmasında eksternal ve internal karotid sistem görev almaktadır. Anterior septum, etmoid kemik, nazal piramitin büyük kısmı kanlanmasını oftalmik arterin dalları yoluyla internal karotid sistemden almaktadır. Konkalar, septumun alt kısmı, damak, paranazal bölge, üst dudak, vestibül, kolumella, alt dudak ise maksiller ve fasyal arter yoluyla eksternal karotid sistemden beslenmektedir.

2.2.4.1 Burun Dış Kısımının Kanlanması

Nazal piramitin kanlanmasını a.karotis externa'nın dalı olan fasyal arter ve a.karotis interna'nın dalı olan oftalmik arter sağlar.

Fasyal arter ağız komissurunda superior labial arter ve anguler arter olmak üzere iki dala ayrılır. Superior labial arterden çıkan kolumellar arter, burun ucu lobülü ve kolumellayı besler. Kolumellar arter, angüler arterin superior alar dalıyla birleşmektedir. Anguler arter, burun sırtı ve yanak bölgesine doğru birkaç dala ayrılır ve infraorbital arterin medial dalıyla birleşir (28). Burun sırtı ve lateral nazal duvarın kanlanması oftalmik arterin dorsal nazal arter dalı ve maksiller arterin infraorbital dalı ile olmaktadır (26).

2.2.4.2 Burun İç Kısımının Kanlanması

Nazal septum da nazal piramit gibi a.karotis externa'nın ve a.karotis interna'nın dalları ile kanlanmaktadır.

1.İnternal karotid arter dalları;

- a. Anterior etmoid arter
- b. Posterior etmoid arter

2.External karotid arter dalları

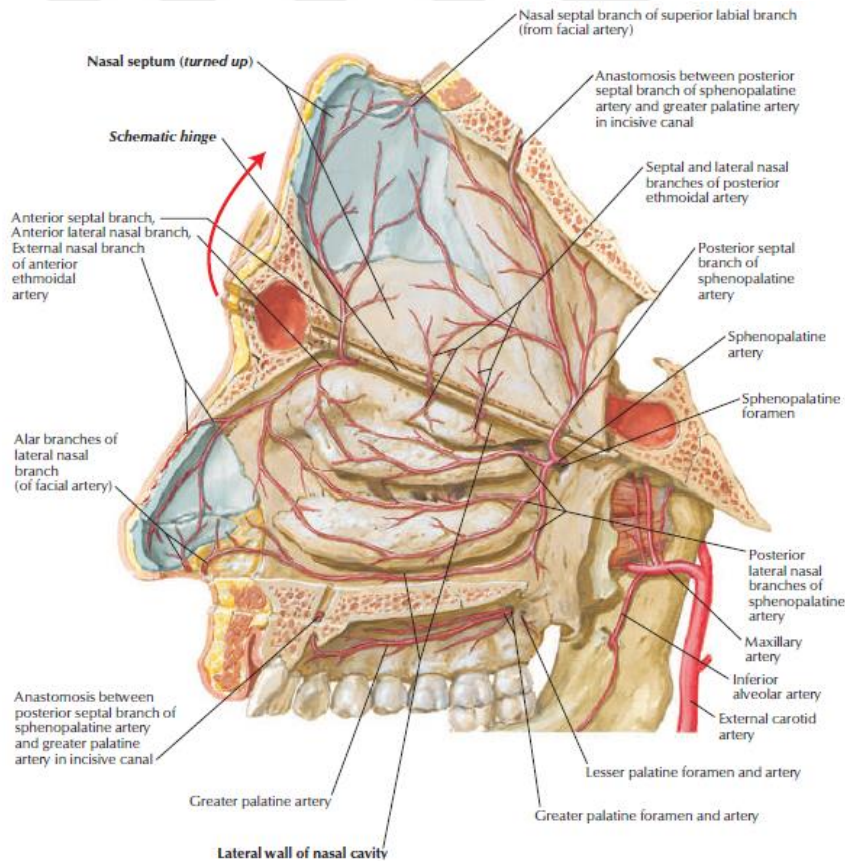
- a. Sphenoplatin arter
- b. Superior labial arter
- c. Majör palatin arter

Anterior etmoid arter ve posterior etmoid arter oftalmik arterin orbita içerisinde dal vermesiyle oluşmaktadır. Her iki arter, medial orbital duvar ve fovea etmoidalis boyunca ilerleyerek anterior kraniyal fossaya ulaşır ve kribriform plate boyunca aşağı inerek buruna girer. Posterior etmoid arter üst konka ve buna karşılık gelen septum bölgesinin kanlanmasını

sağlamakta iken, anterior etmoid arter septumun ön 1/3 kısmının ve buna karşılık gelen lateral duvarın kanlanmasını sağlar (21).

İnternal maksiller arter eksternal karotid arterin terminal dalı olup pterigopalatin fossada desenden palatin ve sphenopalatin arter dallarını verir. Sphenopalatin arter sphenopalatin foramenden girerek konkalara dallar verir. Sfenopalatin foramen, orta konkanın arka ucunun hemen lateralinde bulunur. Buruna girdikten sonra sfenopalatin arter, posterior lateral nazal ve posterior septal dallara ayrılır (20). Sphenopalatin arter septumun posterior kısmının ve lateral nazal duvarın kanlanmasını sağlar. Desenden palatin arter, majör ve minör dallara ayrılmakta olup, majör palatin arter foramen incisivumdan geçip septumun inferiorunun kanlanmasında görev alır (30). Eksternal karotid arterin dalı olan fasiyal arterden çıkan superior labial arter septumun anteroinferiorunun kanlanmasına katkı sağlar.

Anterior etmoid arter, sphenopalatin arter, superior labial arter, majör palatin arter anastomoz yaparak septumun anterior kaudal kısmında Kiesselbach pleksusunu oluşturur.



Resim 6 Burnun Kanlanması (Atlas of Human Anatomy, Netter F.H. den alınmıştır)

2.2.5 Burun Venöz ve Lenfatik Drenaj

Burunun dış kısmının venleri, arterleri ile aynı ismi taşımaktadır. Burun dış kısmı venleri, fasiyal ven, pterigoid pleksus ve oftalmik ven aracılığıyla kavernoöz sinüse drene olmaktadır.

Sphenopalatin ve majör palatin venler pterigoid venöz pleksusa, anterior ve posterior etmoid venler superior oftalmik vene, oradan da kavernoöz sinüse drene olmaktadır (22). Bu kapaksız venöz sistem, enfeksiyonun burundan yukarıya kavernoöz sinüse potansiyel olarak yayılmasına zemin hazırlayabilir (20).

Burun lenfatik drenajı anteriorda submental ve submandibuler lenf nodlarına, posteriorda ise retrofarengeal ve üst derin juguler lenf nodlarına doğru olmaktadır (21).

2.2.6 Burun İnnervasyonu

Burun sensöriyel, olfaktör ve otonomik innervasyona sahip bir organdır. Nazal piramitin sensöriyel innervasyonu trigeminal sinirin oftalmik ve maksiller dallarıyla olur. Nazal septumun sensöriyel innervasyonu ise maksiller sinirin dalları ile olmaktadır. Oftalmik sinirin dallarından biri olan nazosiliyer sinir anterior ve posterior etmoid sinirleri verir. Anterior etmoidal sinir burun mukozası ön kısmının innervasyonunu sağlar, posterior etmoid sinir septum posteriorunun ve üst konkanın innervasyonunu sağlar. Maksiller sinirin dalı olan nazopalatin sinir septumun ve konkaların posterior ve inferior kısmının innervasyonundan sorumludur. Maksiller sinirin diğer bir dalı olan anterosuperior alveolar sinir, septumun ön kısımlarının ve burun tabanının innervasyonunu, infraorbital sinir ise nazal tip, vestibül ve alar bölgenin innervasyonunu sağlamaktadır.

Burun mukozasında olfaktör nöroepitelde yerleşmiş olan 1. Kraniyal sinir (olfaktör sinir) ile olfaktör innervasyon sağlanmaktadır.

Parasempatik innervasyon, superior ve inferior salivatorius nukleuslardan kaynaklanıp fasiyal sinir içerisinde taşınır. Nazal kavitenin sempatik innervasyonu ise T1-T3 torasik vertebra düzeyinde medulla spinalis gri cevherinden spinal kordu terkedip sempatik zincirle birleşir (5).

2.3. BURUN HİSTOLOJİSİ

Burun boşluğu histolojisinde 3 farklı epitel yapısı söz konusudur.

2.3.1 Vestibüler Bölüm

Vestibül, pek çok yağ bezi, ter bezi ve kıl folikülünü içeren keratinize çok katlı skuamöz epitel ile döşelidir(22). Vestibül, kavitenin diğer bölgelerine hava akımı ile taşınmadan önce

büyük partikülleri yakalayan çok sayıda vibrissa içermektedir. İçerdiği sebace bezlerin salgıları partiküllerin yakalanmasına yardımcı olur (31).

2.3.2 Respiratuar Bölüm

Nazal vestibül epiteli, mukokutanöz birleşim yeri hizasında silyasız kolumnar epitele dönüşür. Bu seviyeden olfaktör bölgeye kadar olan tüm nazal kavite yalancı çok katlı silyalı kolumnar epitel ile kaplıdır (22).

Respiratuar bölüm, goblet hücreleri ile serpiştirilmiş ve belirgin bir bazal membran üzerinde oturan yalancı çok katlı silli kolumnar epitelden oluşan mukoza ile döşelidir. Ektoderm kaynaklı bu epitel Schneiderian membranı olarak isimlendirilir. Kollajen ve elastik liflerden zengin kalın, vasküler bir bağ dokusu olan alttaki lamina propria, inspirasyon sırasında burun boşluğunun kemik ve kıkırdak duvarlarının periosteumuna ve perikondriumuna sıkıca yapışır (31). Seromüköz bezler ayrıca lamina propriada bulunur ve küçük kanallar yoluyla epitel yüzeyine drene olur. Epitel yüzeyindeki silyalar, yüzey salgılarını nazofarenkse doğru hareket ettirmeyi sağlar. Lamina propriada, ana rolü ısı değişimi yoluyla solunan havayı ısıtmak olan büyük venöz pleksuslar bulunur (32).

Silyalı, bazal ve goblet hücreler olmak üzere 3 tip hücre içeren nazal epitelin bazal hücresi, silyalı hücreye ya da salgı hüccesine farklılaşabilmekte olup ince bazal lamina üzerinde yer alır. Goblet hücreleri, solunum epitelini kaplayan nazal müköz salgıdan sorumludur. Silyalı hücreler, silyaların koordineli süpürme hareketi sayesinde koruyucu müköz tabakayı farinkse doğru ilerletmektedir. Saniyede 10-20 vuruş yapan silyaların ilk fazı ilerletici hızlı faz iken ikinci fazı yavaş geri dönüşüm fazıdır. Ortamın ısısı, nemi, pH değeri silya hareketini etkilemektedir (22).

Daha kalın epitele sahip konkaların epitelinde goblet hücreleri, submukozada damarlanma ve seromüsinöz bezler yoğun olarak bulunmaktadır. Septumun alt kısmı ve konkalar yoğun geniş venöz ağ sayesinde erektile bir dokuyu andırır (22).

2.3.3 Olfaktör Bölüm

Koku hücresi, destek hücresi ve bazal hücre olmak üzere 3 farklı hücre barındıran olfaktör epitel burun boşluğunun tavanında ve buna komşu septum, üst konkada yer alır. Destek hücreleri tabanı dar tepesi geniş olan bir silindir şeklindedir ve koku hücrelerine rengini veren sarı pigment bu hücre grubunda yer alır. Destek hücrelerinin serbest yüzeylerindeki mikrovilluslar bütün epitel yüzeyini örten sıvı tabakanın içerisinde bulunmaktadır. Bağlantı kompleksleri ile destek hücreleri bitişik koku hücrelerine bağlanmaktadır.

Bazal hücreler epitelin tabanında tek kat oluşturmakta olup küre ya da koni biçiminde olabilmektedir.

Koku hücreleri bazal hücreler ve destek hücreleri arasında bulunur. Bipolar nöron olan bu hücrelerin tepelerinde bulunan titretilen tüyler uzun ve hareketsiz olup kokulu maddelere karşı reseptör potansiyeli oluşturarak yanıt verirler. Koku epitelinin lamina propriasında bulunan Bowman bezlerinin salgıları, titretilen tüylerin çevresinde sıvı bir ortam oluşturarak titretilen tüylerin yeni kokulu maddelere ulaşmasını kolaylaştırmaktadır (33).

2.4. TAVŞAN BURUN ANATOMİSİ

Tavşan burnu maksilla, premaksilla, nazal kemikler ve çatı kemiklerinden oluşan önde burun delikleri ile dışarıya, arkada koana ile kafa tabanına açılan bir yapıdır.

Sagittal planda ortadan ikiye ayrılmış kafatasında, nazal septum ile nazal kavite ikiye ayrılır. Nazal kaviteyi ikiye ayıran bu düzlem, posteriorda etmoid kemiğin yarımay şeklindeki küçük vertikal parçası olan perpendiküler plak ile devam eder. Kıkırdak septumun ventral parçası, posteriorda vomer isimli vertikal kemik tarafından desteklenmektedir. Anteriorda septumun ventral sınırı vomeronazal organa dayanmaktadır (34,35).

İnce ve uzun yapıda olan nazal kemik orta hatta birleşerek nazal kavitenin çatısını oluşturur. Posteriorda nazal kemik, frontal kemik ile eklem yapmaktadır.

Tavşanda yüz kemiklerinin en büyüğü olan maksiller kemikler orta hatta birleşerek üst çeneyi oluşturmaktadır. Sert damağı ise maksiller kemik ve palatin kemik beraber oluşturur. Üst çene ön kısmını oluşturan premaksillanın frontal çıkıntısı, frontal kemiğin maksiller çıkıntısı ile eklem yapar (34).



Resim 7 Tavşan yüz kemiklerinin yandan görünümü (Philip L. Wright Zoological Museum resmî sitesinden alınmıştır.)

2.5. NAZAL SEPTUM CERRAHİSİ

Nazal septum deviasyonu, persistan ya da rekürren epistaksis, septal deviasyona sekonder sinüzit varlığı, septal deviasyon ya da temas noktalarına sekonder baş ağrıları, endike sinüs prosedürlerini yapmayı zorlaştıran anatomik obstrüksiyon, obstruktif uyku apne/hipopne sendromu, hipofizer fossaya transsfenoidal yaklaşım nazal septum cerrahisi için endikasyonlardır (19).

İnsizyon deformitenin şekline ve yapılacak septal cerrahi tipine göre değişmekle birlikte en sık kullanılan insizyonlar hemitransfiksiyon ve Killian insizyonudur. Kaudal septumdaki deviasyonlarda ve tabandaki septal deviasyonlarda en iyi yaklaşım hemitransfiksiyon insizyonudur. Hemitransfiksiyon insizyonu septumun kaudal ucunun yaklaşık 1 cm gerisinden yapılan, septumun dorsalinden tabana kadar uzanan vertikal bir insizyondur. Bu insizyonda mukozal yırtık oluşma ve kanama ihtimali azdır (30,36). Posterior deviasyonlara ise en iyi yaklaşım Killian insizyonu ile sağlanmaktadır. Septal kıkırdağın kaudal ucunun yaklaşık 1.5 cm kadar gerisinden oblik olarak yapılmaktadır. Submukozal rezeksiyon operasyonu için klasik insizyon olan Killian insizyonunda, mukozal flep daha kolay kaldırılabilen fakat operasyon sırasında inferiora doğru yırtılmalar görülebilmektedir (28,30).

İnsizyon sonrası kıkırdağın submukoperikondrial planı bulunarak, elevatör yardımı ile vertikal düzlemde septal kıkırdağa paralel hareketler ile deviasyonun posterioruna kadar elevasyon yapılır (30,36,37).

Septum cerrahisinde submüköz rezeksiyon ve septoplasti teknikleri kullanılmaktadır. Submukoz rezeksiyon tekniğinde elevasyon sonrası, deviasyonun önünden insizyon yapılarak karşı tarafa geçilir ve karşı mukoperikondrium eleve edilir. İki taraflı mukoperikondrium elevasyonu sonrası kıkırdak septum serbestleştirilir ve septumun deviye kısımları eksize edilir. Kemik kartilaj bileşke hattından anterior nazal spine uzanan, en az 1 cm genişliğinde olan L şeklindeki kıkırdak dokunun yerinde bırakılması burun desteği açısından önemlidir (38). Septoplasti tekniğinde submukoperikondrial elevasyonun ardından elevasyon ön tarafa doğru devam ettirilip kaudal septum ekspozite edilir. Kaudal septumun önünden karşı tarafa geçilip elevasyona submukoperikondrial olarak karşı tarafta devam edilir. Septum serbestleştirildikten sonra deviye kısımların eksizyonu/tekrar yerine koyulması, kıkırdak kesileri, şerit, dar üçgen eksizyonları, krest tıraşlanması ile septal onarım yapılır (28,30,39).

Endoskopik sinüs cerrahisinde görüşü engelleyen küçük deviasyonlarda, posterior yerleşimli izole septal spurlarda, eleve edilecek mukozayı minimuma indirmesi, cerrahi planın daha rahat görülebilmesi nedeniyle endoskopik septoplasti tercih edilebilmektedir.

2.5.1 Septum Cerrahisi Komplikasyonları

Nazal septum cerrahisi ile ilgili komplikasyonlar ameliyat esnasında ya da ameliyat sonrası erken veya geç dönemde ortaya çıkabilir. En sık komplikasyonlardan biri nazal obstrüksiyon olmakla beraber kanama da sık görülen bir komplikasyondur. Bunun dışında, septal hematoma, septal abse, sineşi, septal perforasyon, olfaktör sinir yaralanması ve buna bağlı anosmi, semer burun deformitesi, beyin omurilik sıvısı (BOS) fistülü, intrakraniyal enfeksiyonlar, kavernoöz sinüs trombozu, toksik şok sendromu ve aspirasyon pnömonisi görülebilmektedir (19,21,40).

2.6. NAZAL SEPTUM PERFORASYONU

Nazal septumda kıkırdak ve iki taraflı mukoperikondrium kaybı sonucu oluşan açıklık olan septal perforasyon, genellikle asemptomatiktir. Semptomlar perforasyonun yeri, büyüklüğü ve şekline göre değişmekle beraber kabuklanma, kanama, inspirasyon sırasında ısıklık sesi oluşması gibi şikayetlere yol açabilir (21). Genel olarak bir perforasyon ne kadar büyük ve anteriorda yer alırsa kabuklanma, burun tıkanıklığı, burun akıntısı, burun kanaması, soğuk hava solurken rahatsız edici duyular, baş ağrısı gibi semptomlara neden olma olasılığı o kadar yüksektir. Daha küçük perforasyonlar gürültülü nefes almaya veya ısıklık çalma sesine neden olabilir. Hem burun tıkanıklığı hem de kabuklanma inspiyumdaki aşırı türbülansın kaynağı olabilir (41). Nazal septumun yapısal desteğinin kaybolmasına bağlı olarak ortaya çıkan eksternal nazal deformiteler kozmetik problemlere yol açar. Bunlar saddle nose deformitesi, tip düşmesi ve kolumellar retraksiyondur (42).

Genel popülasyona bakıldığında nazal septal perforasyonun tahmini prevalansı %1.2 olarak saptanmıştır fakat kesin prevalansı saptamak güçtür (43–46). Erkeklerde kadınlara göre daha sık olduğu görülmüş ve bunun nedeninin erkek hastaların geçirilmiş operasyon öyküsünün olduğu düşünülmektedir (2,3,47). Anterior perforasyon nazal septal perforasyonun en sık (%92) yerleşimi iken, %10'dan azı ya posterior ya da superiordur (46). Nazal septum perforasyonunun etyolojisinde en sık nedenin geçirilmiş cerrahi olduğu gösterilmiştir (1,2,42). Septoplasti ile karşılaştırıldığında Killian submukoz rezeksiyon tekniği kullanıldığında perforasyon insidansı önemli ölçüde daha yüksektir (37). Septal perforasyonların en klasik nedeni, araya giren septal kıkırdak veya kemiğin çıkarıldığı bitişik bir alanda her iki septal mukozada yırtıkların

oluşmasıdır. Bununla birlikte, iki taraflı mukozal laserasyonlar, aradaki kıkırdak eksize edilmese bile, yine de septal perforasyonlarla sonuçlanabilir, çünkü kıkırdığın beslenmesi, üstteki mukoperikondriumdan sağlanır ve bu beslemenin iki taraflı bozulması, kıkırdakta nekroz oluşmasına ve nihayetinde perforasyon oluşmasına neden olabilir (42).

Bunun haricinde travma (nazotrakeal entübasyon, nazogastrik sonda, burun tamponu, kriyocerrahi, burun karıştırma, yabancı cisim), enfeksiyon (tüberküloz, sifiliz, difteri, aspergillöz, mukormikoz), uyuşturucu madde ve kimyasal temas (kokain, sülfirik asit, arsenik, sodyum karbonat, kurşun), nazal dekonjestan veya steroid kullanımı, Sarkoidoz, Wegener granülomatozu, Sistemik lupus eritematozus ve maligniteler (skuamöz hücreli karsinom, adenoid kistik karsinom) nazal septal perforasyona neden olan diğer etkenlerdir (1,21,47–49). Anterior rinoskopi ile yapılan fizik muayene ile tanı konulabilmektedir. Hastada travma ya da cerrahi geçirme öyküsü yoksa diğer etiyolojik faktörleri araştırmak gerekir. Kokain kullanımından şüphe edildiğinde Enzyme Multiplied Immunoassay Technique (EMIT) tarama testi, enfeksiyondan şüphelenildiğinde örnek alınıp kültür yapılması önerilir. Malignite ya da granülomatöz hastalık şüphesinde biyopsi alınarak patolojik inceleme yapmak gerekir (21).

2.6.1 Nazal Septal Perforasyon Tedavisi

Asemptomatik hastalarda tedavi gerekli olmamaktadır. Nazal septal perforasyon semptomatikse, hastanın yaşam kalitesini etkiliyorsa tedavi etmek gerekir. Septal perforasyon tedavisi 3 ana başlık altında incelenebilir.

1. Medikal tedavi
2. Septal buton uygulaması
3. Cerrahi tedavi

2.6.1.1 Medikal Tedavi

Posterior yerleşimli, iyi iyileşmiş mukozal kenarlara sahip olan, açıkta kemik kıkırdak olmayan ve hava akımının kurutucu etkisine doğrudan maruz kalmayan posterior yerleşimli perforasyonlar asemptomatik seyreder ve nadiren tedavi gerektirir (40,50). Obstruksiyon hariç hafif semptomlar medikal tedavi ile kontrol altına alınabilir. Genelde sadece burnu nemli tutmak yeterli olmaktadır. Burun içi kabuklanmaları olan hastalarda izotonik salin solüsyonları, gliserin ya da vazelinli merhemler, antibiyotikli merhemler önerilir (2). Skuamoz metaplazi gelişimi ve kuruluk hissine karşı topikal östrojen spreyi kullanılabilir (2,51).

2.6.1.2 Septal Buton Uygulaması

Konservatif tedaviden fayda görmeyen, şikayetleri devam eden hastalarda protez ya da cerrahi onarım gerekir. Perforasyonun boyutu ya da yeri sebebiyle cerrahi kapama denenemeyen ya da cerrahi kapama başarısız olan hastalarda protez uygulanabilmektedir. Protez olarak genellikle silastatik protezler kullanılmakta olup lokal anestezi sonrasında perforasyon boyutuna göre protez şekillendirilerek perforasyon bölgesine yerleştirilir. Septal protez uygulaması sonrası hastalarda kabuklanma büyük ölçüde azalırken solunum ile ses çıkması, kanama, ağrı şikayetleri geçer (40). Septal buton takıldıktan sonra bir yıl veya daha fazla yerinde kalabilir, bu süre hastanın burun hijyeni konusundaki titizliğine ve protezin bakımının uygun yapılmasına bağlıdır (52).

2.6.1.3 Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavinin amacı mümkün olduğunca gerilimsiz bir kapatma sağlamak ve burna normal fonksiyon ve fizyolojisini geri kazandırmaktır (52). Cerrahi tedavinin başarısında perforasyon boyutu ve yeri, cerrahi teknik, operasyon sonrası bakım önemli faktörlerdir. Anterior perforasyonların kapatılması posterior olanlara göre daha kolaydır. Perforasyon yerine ve boyutuna göre cerrahi tekniğe karar verilmektedir (21). Küçük ve orta büyüklükteki perforasyonlarda kapalı teknik kullanılabilmekle beraber geniş görüş sağlaması açısından açık teknik en sık başvuru ve sonuçları en iyi olan tekniktir (52). Septal perforasyon onarımında flepler, greftler ya da kombine yaklaşım kullanılabilir. Flepler dört başlık altında incelenebilir:

1. Burun içi rotasyon ve transpozisyon flepleri
2. Burun içi ilerletme flepleri (unipediküllü, bipediküllü, unilateral/bilateral)
3. Oral mukoza flebi
4. Alt konka flebi

Fleplerden en çok bipediküllü ilerletme flepleri kullanılmaktadır. Burada başarıyı sağlayan esas faktörler; flebin kanlanması iyi olması, gerilimsiz bir onarım gerçekleştirilmesi ve açık teknikle onarım yapılmasıdır (22,41).

2 cm'e kadar olan orta büyüklükteki anterior perforasyonlarda rotasyon flepleri hem güvenilir hem de başarılı fleplerdir. Bu teknikte çift taraflı mukoza eleve edilip bir taraf superior pediküllü diğer tarafta inferior pediküllü flep perforasyon üzerine döndürülür ve araya kıkırdak ya da kemik yerleştirildikten sonra flep perforasyon kenarlarına suture edilir.

3 cm'e kadar olan geniş perforasyonlarda ilerletme flepleri kullanılabilmektedir. İki taraflı mukoza eleve edildikten sonra mukozal flep üstten ve alttan serbesleştirilir. Üstteki

serbest mukozal flep aşağıya aşağıdaki mukozal flep yukarı kaydırılırken araya kıkırdak ya da kemik konulup flepler suture edilir.

1-2.5 cm'lik anterior perforasyonlarda kullanılabilen bukkogingival flep tekniğinde, gingival mukozada pedikülü olan flep anterior nazal spin önünden tünel açılarak burun içerisine döndürülüp perforasyon kenarlarına suture edilir.

İki aşamalı olarak uygulanan inferior konka flepleri daha az sıklıkla kullanılmaktadır. 2 cm'e kadar olan perforasyonlarda kullanılabilir. Kaudal perforasyonlar için idealdir aynı şekilde orta septum perforasyonları için de uygundur. Alt konka flebinin yüksek vaskülaritesinin olması, geniş rotasyon arkına sahip olması temel avantajlarıdır (53–55). Fakat bu teknik konkalarda fonksiyonel bozukluklara yol açmakta ve çok başarılı olmamaktadır (55).

Rotasyonel veya ilerletme flepleri arasına en başta otolog greftler olmak üzere interpozisyon greftleri yerleştirilerek perforasyon onarımı yapılabilmektedir. Bu greftler hem perforasyon kapanma ihtimalini artırır hem de septum direncini artırıp inspiryum esnasında septumda oluşan dalgalanmayı azaltabilmektedir (56,57). Perforasyon onarımında kullanılabilecek interpozisyon greftleri; septum, aurikula, kosta kıkırdağı, mastoid periosteumu, etmoid dik laminası, vomer, iliak krest kemiği, perikranyum, temporal fasya, aselüler insan dermis grefti, domuz ince barsak submukozasından alınan aselüler yumuşak doku ve titanyum membrandır (54,58–60).

En başta septumdan elde edilen otolog greft tercih edilir. Eğer septumda yeterli kartilaj yoksa temporal fasya tercih edilmektedir. Temporal fasya sık tercih edilen ve yüksek başarı oranına sahip interpozisyon greftidir (61). İstenilen büyüklükte alınabilir olması, düşük metabolik aktiviteye sahip olması avantajlarıyken ikinci bir cerrahi girişim gerektirmesi dezavantajıdır (61,62).

2.7. YARA İYİLEŞMESİ

Yara iyileşmesi birbirini takip eden üç aşamadan oluşan karmaşık ve dinamik bir biyolojik süreçtir. Bu üç aşama; hemostaz ve inflamasyon, proliferasyon ve maturasyon fazıdır. Yaralanmayı takiben cilt bütünlüğünün ve hemostazın restorasyonu, hayatta kalmayı sağlayan temel bir süreçtir. Yara iyileşme yanıtının birincil amacı, işlevsel bir cilt bariyerini mümkün olduğunca çabuk yeniden oluşturmaktır. İdeal olarak, yara iyileşme yanıtı, orijinal cilt fonksiyonunun ve morfolojisinin tamamen restorasyonu ile cilt dokusunun ve ek yapılarının tamamen yenilenmesini amaçlamaktadır (63).

2.7.1 Hemostaz ve İnflamasyon

Hemostaz, kan bileşenlerinin damar duvarının alt endotel katmanlarına maruz kalmasıyla sonuçlanan vasküler yaralanmaya karşı koruyucu bir fizyolojik yanıttır. Başarılı hemostaz sayesinde vazokonstriksiyon ile beraber trombosit ve fibrinden oluşan hemostatik kan pıhtısı oluşumu sağlanarak yara saniyeler içinde tıkanır ve kan kaybı önlenir (64). Doku hasarı, kan bileşenlerinin yara bölgesine sızmasına ve vazoaktif faktörlerin salınmasına neden olur, bu da pıhtılaşma kaskadının aktivasyonu ile sonuçlanır. Pıhtılaşmış kan, hücre yapışmasına ve göçüne izin veren bir matris sağlar. Pıhtı içinde tutulan trombositler sadece hemostazda önemli bir rol oynamakla kalmaz, aynı zamanda zengin büyüme faktörleri (örneğin platelet kökenli büyüme faktörü (PDGF)) kaynağını, inflamatuvar hücrelerin ve fibroblastların yara bölgesine alınmasına aracılık eden proinflamatuvar sitokinleri temsil eder. Erken inflamatuvar faz onarımı, doğal bağışıklık fonksiyonlarının lokal aktivasyonu ve kemoatraksiyon ile karakterize edilir, bunların her ikisi de erken polimorfonükleer lökosit (PMN'ler; nötrofiller) akışına yol açar (63). Bunu sağlamak için lokal kan damarları İnterlökin- 1 β (IL-1 β), Tümör Nekroz Faktör- α (TNF- α) ve interferon- γ gibi proinflamatuvar sitokinler tarafından aktive edilir. Bu sitokinler, lökositlerin adezyonu ve diapedezi için gerekli olan adezyon moleküllerinin ekspresyonunu indükler. İntegrinler gibi yapışma moleküllerinin yanı sıra P-selektin ve E-selektin, nötrofillerin diapedezinin sağlanmasında merkezi bir rol oynar. Sitokinlerin yanı sıra kemokinler, yaralanma sonrası akut faz iltihabının oluşmasında önemli bir rol oynar (64). Nötrofiller, enflamasyon bölgelerinde postkapiller venlerden geçerler, fagolizozomlar içindeki patojenleri bozarlar ve apoptoza uğrarlar. Nötrofiller, enfeksiyöz ajanların fagositozundan cansız dokuların temizlenmesine kadar geniş bir işlev yelpazesine hizmet eder (64). Nötrofiller anjiogenez ve kollajen sentezinde görevli olan TNF- α başta olmak üzere erken inflamasyon sırasında salınan sitokinlerin ana kaynağıdır (65). Bunu, doku makrofajlarına farklılaşan kan monositlerinin istilası takip eder (63). Makrofajlar, yaralanmadan 3-5 gün sonra iyileşen bir yaradaki baskın hücre tipini temsil eder (64). Nötrofillerden saatler sonra bir yaralanma bölgesine ulaşan yara makrofajlarının birincil akut işlevi, fibrin ve apoptotik nötrofiller de dahil olmak üzere tüm matris ve hücre artıklarından yarayı temizleyen obur fagositler olarak çalışmaktır. Makrofajlar ayrıca, fibroblast proliferasyonunu ve anjiogenezi harekete geçiren bir dizi sitokin, büyüme faktörü ve anjiogenik faktör üretir (64). Nitrit oksit ve oksijen radikallerinin üretimini yaparak mikrobiyal stazı sağlarlar. Makrofajlar transforming growth faktör (TGF- β), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF), epidermal büyüme

faktörü (EGF) gibi mediyatörleri salar ve anjiogenezi, matriks sentezini, hücre proliferasyonunu düzenler (65).

2.7.2 Proliferasyon

Proliferatif faz, yaralanmadan yaklaşık 2 gün sonra başlar ve normalde iyileşen bir deri yarasında 3 haftaya kadar sürer. Bu faz, inflamatuvar faz ile örtüşür ve yeniden epitelizasyonu, yeni kan damarlarının oluşumunu ve fibroblastların akışını ve ekstrasellüler matriks (ECM)'in döşenmesini destekler (64). İnflamatuvar infiltratın bir işlevi istilacı mikroplarla savaşmak iken, eşit derecede önemli bir başka işlevi de sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin (örneğin IL-1, IL-6, VEGF, TNF, cilt onarımının proliferatif fazının başlatılması için kritik olan TGF- β) salınmasını sağlamaktır. Doku oluşumunun bu aşaması sırasında, öncelikle istilacı makrofajlar ve fibroblastların yanı sıra endotelial hücrelerden (damar öncülleri olarak) yeni oluşan granülasyon dokusu, yara alanını kaplar ve doldurur (63). Granülasyon dokusu başlangıçta yapısal proteinin hızla üretilen daha zayıf bir formu olan tip III kollejen ağından oluşurken bu daha sonra daha güçlü uzun iplikli tip I kollejen ile değiştirilir (65). Fibrin, fibronektin, vitronektin, tip III kollajen ve tenasin, hücre yapışmasını, göçünü ve çoğalmasını kolaylaştıran geçici hücre dışı yara matrisinin bileşenleridir. Yara kenarında epidermal-mezenkimal etkileşimler keratinosit proliferasyonunu ve migrasyonunu uyarak yeniden epitelizasyona yol açar (63).

Anjiogenezi, yara kenarı dokusundaki mevcut kan damarlarından kılcal damarların filizlenmesini temsil eder. Yara vaskülarizasyonu, yara iyileşmesinin tüm aşamaları tarafından düzenlenmektedir (64). Endotelial hücreler proliferatif olarak yeni kapiller oluşumuna katkıda bulunurlar. Yarayı kapatmak için hasarlanmamış venüllerden göç eden endotelial hücrelerin migrasyonu TNF- α , TGF- β , VEGF gibi sitokinler ve büyüme faktörlerinin etkisi altındadır (65).

2.7.3 Matürasyon

Epitelizasyon tamamlandıktan sonra hücre proliferasyonu ve neovaskülarizasyon durur, skar dokusu oluşur ve yara yeniden şekillenme (matürasyon) evresine girer, bu birkaç ay sürer. Bu son aşama, skar matrisinin yeni bileşenlerinin sentezi ile bunların proteazlar tarafından bozulması arasındaki bir denge ile karakterize edilir. Bu denge, normale karşı anormal skar oluşumu olup olmasını belirler (örneğin atrofik skarlar, hipertrofik skarlar, keloidler). Granülasyon dokusu regresyonunun altında yatan mekanizmalar ve bu aşamada skar dokusuna dönüşmesi büyük ölçüde bilinmemektedir. Tipik olarak, vasküler yapıların gerilemesi, fibroblastların miyofibroblastlara dönüşümü, geçici ekstrasellüler matriksin kalıcı

bir kollajen matris ile ikamesi ve enflamatuar yanıtta sonlanma vardır. Bununla birlikte, inflammatuar yanıt devam ederse, kronik cilt ülserlerine yol açan rahatsız edici bir iyileşme yanıtı ortaya çıkabilir. İnflamatuar yanıtın sonlanmasını yönlendiren mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır, ancak büyük olasılıkla anti-inflamatuar mediatörlerin artan üretimini, proinflammatuar faktörlerin aktif baskılanmasını, mikrovasküler geçirgenliğin normalleşmesini, inflammatuar hücrelerin apoptozunun indüklenmesini ve epitelizasyonu içerir (63).

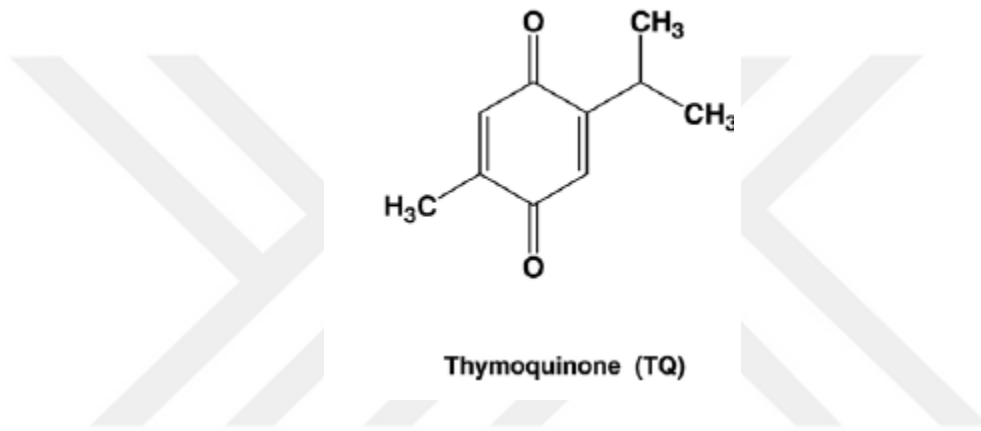
2.8. NİGELLA SATİVA

Çörek otu veya bir diğer ismiyle *Nigella Sativa*, binlerce yıldır baharat, gıda koruyucu ve geleneksel tedavi için kullanılan, Ranunculaceae familyasından çift çenekli bir bitkidir (66). İlk olarak 1753 yılında Linnaeus tarafından bulunmuş ve tanımlanmıştır (67). Bitki 40 ve 70 cm yüksekliğe ulaşabilen dik, bol dallı bir bitkidir (68). Çörek otu Doğu Akdeniz, Kuzey Afrika, Hint alt kıtası ve Güneybatı Asya'nın geniş bir bölgesine özgüdür ve Mısır, İran, Yunanistan, Suriye, Arnavutluk, Türkiye, Suudi Arabistan, Hindistan ve Pakistan dahil olmak üzere birçok ülkede yetiştirilmektedir (8). Son zamanlarda yapılan çalışmalar, *nigella sativa* tohumlarının analjezik, antipiretik, anti-inflamatuar ve anti-nosiseptif, antioksidan, anti-tümör ve sitotoksik, anti-diyabetik ve anti-ülser özellikleri dahil olmak üzere çeşitli farmakolojik etkilere sahip olduğunu göstermiştir (69–77). Bu özelliklerin çoğu, kinon bileşenlerine ve özellikle çörek otu tohumlarının timokinonuna atfedilmiştir (73). Çörek otu yağı (NSO) veya onun içeriğinin geniş bir antibakteriyel aktivite spektrumuna sahip olduğu bulunmuştur (69). Muhammed (SAV) bir keresinde “Bu çörek otu ölüm hariç tüm hastalıklara şifadır”(78) buyurmuş ve bu nedenle Müslüman toplumda 'Peygamber ilacı' olarak bilinir. Kutsal Kitap ayrıca çörek otunun iyileştirici özelliklerinden bahseder ve Hipokrat ve Dioskorides tarafından “*Melanthion*” olarak adlandırılır (79). Bununla birlikte, araştırmalarda yalnızca son yirmi yılda önemli ilerleme kaydedilmiştir. *Nigella sativa* ile ilgili araştırmalar dünyanın neredeyse yarısında devam etse de araştırmaların çoğu Ortadoğu ve Güney Asya'da, yarısı İran, Mısır, Hindistan ve Suudi Arabistan'da gerçekleştirilmiştir (8).

2.8.1. Nigella Sativa'nın Kimyasal İçeriği

Çörek otunun fitokimyasal bileşimi, yetiştirme bölgelerine, olgunluk aşamasına, işleme yöntemlerine ve izolasyon tekniklerine bağlı olarak değişir. Çörek otunun majör ve minör sekonder metabolitlerini içeren biyoaktif fitokimyasalları farklı kimyasal sınıflara ayrılmıştır (8).

NS'nin kimyasal bileşimi çeşitlidir ve amino asitler, proteinler, karbonhidratlar, alkaloidler, saponinler, sabit ve uçucu yağlar içerir. Sabit yağ içeriğine bakıldığında doymamış yağ asitlerinden oleik asit, linoleik asit, eikosadienoik asit, araşidonik asit ve linolenik asit bulunurken doymuş yağ asitlerinden ise miristik asit, palmitik asit ve stearik asit içerir. Uçucu yağın yapısında ise nigellon, karvakrol, p-cymene, d-limonen, α ve β -pine'in yanı sıra timokinon ve timol de bulunmaktadır. NS'de radikal süpürücü özelliği olan ve değişken antioksidan aktiviteye sahip dört ana bileşen vardır: timokinon, karvakrol, trans-anetol ve 4-terpineol (80). Nigella sativanın diğer başlıca içerikleri ise fitosterol, alkaloid, tokoller, polifenoldür (8).



Şekil 1 Timokinon'un kimyasal yapısı

2.8.2. Nigella Sativanın Antioksidan Özellikleri

Potansiyel bir doğal antioksidan kaynağı olan çörek otu, birçok çalışmada reaktif oksijen ürünlerini düşürürken aynı zamanda süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) gibi antioksidan enzimlerin ve glutatyon (GSH) gibi moleküllerin düzeyini artırır (81,82). El-Gindy ve ark.ları yaptıkları çalışmada 600 mg/kg çörek otu verilen tavşanlarda kan katalaz düzeyinde önemli bir artış ve malondialdehitte (MDA) bir azalma bildirmiştir (83). Timokinon tedavisinin, antioksidanla ilişkili genleri (SOD ve CAT) arttırdığı ve ayrıca c-Jun N-terminal kinaz (JNK), hücre dışı sinyalle düzenlenen protein kinaz (ERK)1/2, p53, protein kinaz B (Akt) ve aktive edilmiş B hücrelerinin nükleer faktör kappa-B (NF- κ B) gibi sinyal genlerinin düzenlenmesini içeren bir mekanizma ile hücre içi reaktif oksijen ürünlerini azalttığı ve insan SH-SY5Y hücrelerinde hidrojen peroksit kaynaklı nörotoksisiteye karşı koruma sağladığı gösterilmiştir (84). Timokinon tedavisinin ayrıca antioksidan enzimleri teşvik ederek oksidatif stres belirteçlerini (süperoksit, hidrojen peroksit ve nitrik oksit) azalttığı, antioksidan seviyelerini

yükselttiği gözlenmiştir (85). 293 insan denek kullanan beş çalışmanın bir meta-analizi, çörek otu takviyesinin, MDA seviyesini ve toplam antioksidan kapasitesini etkilemeden SOD seviyelerini iyileştirerek bir antioksidan olarak faydalı bir rolü olabileceğini düşündürmektedir (86). Bu son verilerle, çörek otu (NSO formunda) ve ana bileşeni TQ'un, oksidatif stres kaynaklı hücrel patolojiye karşı koruyucu eylemlerinin altında yatan potansiyel antioksidan değerlere sahip olduğu sonucuna varılabilir. Çörek otu ve bileşiklerinin farklı hastalık durumlarında meydana gelen oksidatif stres kaynaklı hücrel patolojiye karşı koruyucu işlevlerini belirlemek için daha fazla klinik deneye ihtiyaç vardır.

2.8.3. Nigella Sativanın Antiinflamatuvar Özellikleri

Çörek otu yağı ve timokinonun antioksidan etkinliği haricinde antiinflamatuvar etkinliği üzerine de önemli çalışmalar yapılmaktadır. Nigella sativa tohumu sabit yağının anti-inflamatuvar etkileri timokinon, nigellon, timohidrokinon ile ilgilidir. Mahdavi ve ark.larının yaptığı çalışmada Nigella sativa yağı uygulanan grup ile plasebo grubu karşılaştırmasında Nigella sativa yağı grubunda TNF- α ve yüksek hassasiyetli C reaktif protein seviyesinin daha düşük olduğu fakat her iki grup arasında IL-6 düzeyinde farklılık olmadığı gösterilmiştir (87). Preadipöz dokuda düşük dereceli inflamasyonda taze hazırlanmış çörek otu yağı IL-6 seviyesini düşürürken önceden hazır olan çörek otu yağının IL-1 seviyesini düşürdüğü belirtilmektedir (88). Karagenan kaynaklı pençe ödemi olan sıçanlarda çörek otu yağı tedavisini (400 mg/kg) takiben, pençe eksüdalarında ve serumda proinflamatuvar sitokinler IL-6, IL-12 ve tümör nekroz faktöründe (TNF) önemli bir iyileşme olduğu görülmüş (89). Hossen ve ark. timokinonun, lipopolisakkarit (LPS) ile uyarılan murin makrofaj benzeri RAW264'te nitrik oksit (NO), nitrik oksit sentaz (iNOS), TNF- α , IL-6, IL-1 ve siklooksijenaz (COX) 2 dahil olmak üzere proinflamatuvar faktörleri inhibe ettiğini bildirdi (90). Timokinonun ayrıca TANK bağlayıcı kinaz 1'in (TBK1) otofosforilasyonu ile interferonların mesajcı RNA (mRNA) ekspresyonunu uzattığı belirtilmiştir (91). Çörek otu ve Timokinonun anti-inflamatuvar potansiyellerine dair mevcut kanıtlar umut vericidir, fakat şimdiye kadarki çalışmaların çoğu hayvan modellerinde yapılmıştır. Bu nedenle insan çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır. 8 hafta boyunca romatoid artritli muzdarip hastalarda 1 gr nigella sativa tohumu sabitlenmiş yağın oral yoldan verilmesinin, TNF- α 'da herhangi bir değişiklik olmaksızın IL-10'un serum seviyelerini arttırdığı görülmüştür (90).

2.8.4. Nigella Sativanın İmmunmodülatör Özellikleri

Çörek otu ve timokinonun birkaç klinik ve prelinik çalışmada bildirildiği gibi immün sistemi uyarıcı işlevlere sahip olduğu gösterilmiştir. Sheik ve ark.ları yaptığı çalışmada çörek

otunun etanolik ekstratının murin makrofaj hücre hattı üzerindeki immunomodulator etkisini araştırdı ve ekstratın makrofaj popölasyonunu arttırdığı gösterildi (92). Ayrıca çörek otunun makrofajların fagositik aktivitelerini uyardığı bildirilmiştir (93). Koshak ve ark.ları timokinon açısından zengin olan çörek otu yağı özütünün astım ilişkili inflamatuvar mediatörler ile etkileşimini değerlendirdiğinde, birincil T lenfositlerde IL-2, IL-6 ve prostoglandin E2 (PGE2) seviyesini ve birincil monositlerde IL-6 ve PGE2 seviyesini düşürdüğü gösterilmiştir (94). Yakın tarihli bir çalışma, toplam lökosit, nötrofil, eozinofil, bazofil, lenfosit, monosit sayısının korunduğu ve makrofajların aktive edildiği salmonella typhimurium ile enfekte olmuş sıçanlarda çörek otu yağının (NSO) immünomodulator etkisini bildirmiştir (95). Ayrıca, kuş gribine yönelik aşılama (AI-H9N2) sonra %1 IMU'nun (Imulant, Ekinezya ve çörek otu bazlı ticari bir ürün) oral yoldan uygulanmasıyla kuş gribi virüsüne karşı bağışıklık tepkisini arttırdığı ve stres altındaki tavuklarda enfeksiyonun şiddetini azalttığı gösterilmiştir (96). Beta talasemi majörlü çocuklar üzerinde yapılan bir klinik çalışmada, çörek otu tozunun (2 g/gün, per oral (p.o), üç ay boyunca yiyecek veya içeceklerle birlikte) yardımcı T hücresi (CD4+), sitolitik T hücresi (CD8+) ve lökositlerin (WBC'ler) sayılarını arttırdığı gözlenmiştir (97). Ayrıca, çörek otu yağı özütünün, romatoid artritli hastalarda T-lenfositlerin alt kümelerini değiştirerek immünomodulator etkisi olduğu bildirilmiştir (98). Oral nigella sativa tohumu sabit yağının, immunoglobulin A (IgA), IgM ve C3 seviyelerini azaltarak hüморal bağışıklık tepkilerini arttırdığı gösterilmiştir (99). Nigella sativa yağının alerjen uyarıcılara karşı yardımcı T hücresi 1 (Th1) ve yardımcı T hücresi 2 (Th2) hücre tepkisi üzerinde immünomodulator etkiye sahip olmadığı görölmüştür (100). Timokinonun, fare hayvan modellerinde ve hücre dizilerinde lökotrien, IgE, IgG1, IL-4, IL-5, IL-13, eozinofiller, kan interferon- γ (IFN- γ)'sını azalttığı bildirilmiştir (101–103). Bu nedenle, Nigella sativa yağının bağışıklık düzenleyici etkileri nedeniyle ikincil enfeksiyonları önleyebileceği de düşünölmektedir.

2.8.5. Nigella Sativanın Antihistaminik Özellikleri

Alerjik astımın hayvan modelinde, sıçanlarda peritoneal lökositlerin siklooksijenaz ve 5-lipoksijenaz yolları, nigella sativa yağı ile, Tromboksan-B2 ve Lökotrien-B4 metabolitlerinin inhibisyonu ile inhibe edilmiştir. Bu deneysel çalışmada nigella sativa yağı ile akciğer enfeksiyonu düzelmiş ve periferik kan eozinofil sayısı azalmıştır. Hayvan modellerinde sabit yağın oral yoldan verilmesinin lökosit ve trombosit sayılarını önemli ölçüde azalttığı da gösterilmiştir (104–106). Birkaç prelinik ve klinik çalışma, çörek otu tohumunun ve bileşenlerinin hayvansal veya hücresel astım modellerinde bronkodilatasyon, antihistaminik, antiinflamatuvar, antifibrotik, antilökotrienler dahil olmak üzere çoklu farmakolojik etkilerini

tanımlayarak akciğer hastalıklarının önlenmesini ve yönetimini araştırmıştır (107,108). Kanter ve ark.larının yaptıkları sıçan modelinde etanol verilmesi ile mide dokusunda myeloperoksidaz (MPO) artışı ve gastrik histaminde artış saptanmıştır. Buna karşılık etanol öncesi nigella sativa verilmesinin myeloperoksidaz aktivitesini ve gastrik histamini önemli ölçüde azalttığı görülmüştür. Timokinon verilmesi ile de MPO aktivitesi ve histamin azalması görülmüş fakat nigella sativa kadar olmadığı fark edilmiştir (109).

2.8.6. Nigella Sativanın Antimikrobiyal Özellikleri

Antibiyotiklerin ve antibiyotik etkinliği olan kemoterapötiklerin kullanımı giderek daha kısıtlı hale gelmektedir. Bunun nedeni olarak bakterilerin antibiyotiklere direnç kazanması, antibiyotiklerin yan etkileri gösterilmektedir. Bu nedenle hem daha az toksik olup hem de daha az direnç kazandıran yeni ajanların araştırılması gerekmektedir.

Nigella sativa özütünün veya yağının antioksidan, antihistaminik ve antiinflamatuvar etkilerine ilaveten antimikrobiyal etkinliği hakkında farklı bakteri izolasyonları üzerindeki etkileri için bir dizi rapor yayınlanmıştır. Agarwal ve ark.ları uçucu yağın in vitro antibakteriyel etkilerinin, Staphylococcus albus, Escherichia coli, Salmonella typhi, Shigella niger ve Vibrio cholera dahil olmak üzere çeşitli bakterilere karşı 1:100 dilüsyonlarda bile belirgin olduğunu belirtmişlerdir (110). Ayrıca aynı çalışmada antifungal etkinlik de bildirilmiştir. Kamali ve ark.ları ise, plaka difüzyon yöntemini kullanarak antimikrobiyal etkinliği doğrulamış ve Nigella sativa uçucu yağının Gram pozitif (Staphylococcus aureus, Bacillus subtilis) ve Gram negatif bakterilere (Escherichia coli ve Pseudomonas aeruginosa) karşı etkili olduğunu bildirmişlerdir (111–113). Nigella sativa'nın dietil eter özütünün, streptomisin ve gentamisin ile sinerjistik bir etkiye ve spektinomisin, eritromisin, tobramisin, doksisiklin, kloramfenikol, nalidiksik asit, ampisilin, linkomisin ve ko-trimoksazol ile aditif etkiye sahip olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir(112,114).

Hem ham alkaloid özütünün hem de tohumların su özütünün, çeşitli organizmalara (septik aritritten muzdarip insan hastalardan izole edilmiş), antibiyotiklere dirençli olanlara bile karşı etkili olduğu gösterilmiştir (115). Gram negatif izolatların Gram pozitif izolatlardan daha fazla etkilendiği ve bazı antimikrobiyal ajanlar gibi ekstraktların yüksek konsantrasyonlardan daha düşük konsantrasyonlarda daha fazla antibakteriyel etki gösterdiği kaydedilmiştir. Fizikokimyasal faktörler (çözünürlük ve difüzyon gibi) bunu açıklayabilir. Periton içine verilen nigella sativa yağının farelerde murin sitomegalovirüs enfeksiyonuna karşı güçlü bir etki gösterdiği gösterilmiştir (116). Timokinon ve nigella sativa tohumu sabit yağının kuş gribi

virüsüne ve murin sitomegalovirüs enfeksiyon modeline karşı antiviral etkileri sırasıyla bildirilmiş. *Nigella sativa* tohumu sabit yağı, murin BALB/sitomegalovirüs modelinde CD4+ T lenfositleri üzerinde uyarıcı etkilere sahiptir. Dalakta ve karaciğerde virüs titrelerini azalttığı ve serum IFN- γ seviyesini arttırdığı görülmüş (116,117). Timokinonun antifungal aktivitesi (*Candida albicans*, *Candida krusei*, *Candida tropicalis*), dermatofitlere karşı aktivitesi (*Epidermophyton floccosum*, *Microsporum canis*, *Microsporum gypseum*, *Trichophyton interdigitale*, *Trichophyton mentagrophytes* ve *Trichophyton rubrum*) bazı çalışmalara konu olmuştur (118). Son yapılan çalışmalarda antimikrobiyal etkilerinde bakteriyel adhezyonu konsantrasyona bağlı olarak inhibe ettiği, bakteriyel film formasyonunun oluşumunu konsantrasyon ve zamana bağlı olarak inhibe ettiği gösterilmiştir (119).



3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız randomize kontrollü bir hayvan deneyi çalışmasıdır. Bu çalışma, Bezm-i Alem Vakıf Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan 24/01/2022 tarihli ve 2022/02 sayılı karar ile onay alınarak gerçekleştirildi. Bu projede gerçekleştirilen hayvan deneyleri Mart 2022 tarihinde Bezm-i Alem Vakıf Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi'nde yapıldı.

Bu deneysel çalışmada tavşanlarda tam kat kıkırdağı ve mukozayı içeren septal perforasyon modelinde nigella sativanın intranazal uygulanması ile nazal septum perforasyonunda kapanma durumunun makroskopik olarak, yara yeri iyileşme sürecinin ve nigella sativanın tedavi edici etkisinin histopatolojik olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

3.1. DENEY HAYVANLARININ HAZIRLANMASI VE DENEYSEL İŞLEM

Çalışmamızda yaşları 6-10 aylık, cinsiyeti erkek, ağırlığı 2000-3000 gram arasında 18 adet cinsi Yeni Zellanda suşu tavşan kullanıldı. Hayvanlar çalışma süresince ortalama 22 ± 2 C sıcaklıkta, 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık ortamda deney kafeslerinde tutuldular. Kafeslerine standart besinleri ve su konularak ad-libitum beslenmeleri sağlandı.



Resim 8 Çalışmamızdaki tavşanların laboratuvar yaşam alanı



Resim 9 Araştırmamızda kullanılan Yeni Zelanda tavşanı görüntüsü

18 tavşana anterior rinoskopi ile septum muayenesi yapılarak septal patoloji ve enfeksiyon varlığı araştırıldı.



Resim 10 Nazal Septum Muayenesi

Güç analizinde, daha önceki çalışmalar referans alınarak ortalamalar sırasıyla 3 ve 1 standart sapmalar 1 olarak alındığında %95 güven düzeyinde ve 0.05 anlamlılık seviyesinde %80 güç elde etmek için örneklem büyüklüğü en az $n_1=n_2=n_3=6$ $n=18$ tavşan olarak

belirlenmiştir. Tavşanlar, 6 tanesi sham (A) grubu, 6 tanesi serum fizyolojik (B) grubu, 6 tanesi nigella sativa yağı (C) grubu olmak üzere 3 gruba ayrıldı.

5x5 mm emilebilir jelatin süngerler (clinsponge®) hazırlandı. Hazırlanan bu süngerlere nigella sativa yağı (Fitomer, ürün numarası 301120) ve serum fizyolojik (izotonik %0.9 10 ml ampul, Adeka) emdirildi.

Tablo 1: Deney Grupları

Deney Grubu	Verilerin Analizi için Deney Hayvanı Sayısı
A: Sham Grubu	6
B: Serum Fizyolojik Grubu	6
C: Nigella Sativa Yağı Grubu	6



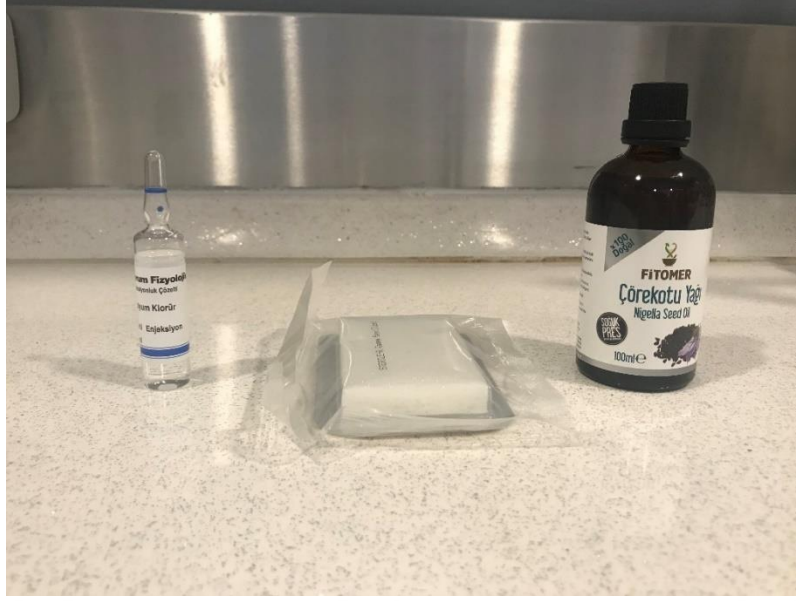
T.C.
BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
FİTOTERAPİ EĞİTİM, UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ



FİTOMER ÇÖREK OTU YAĞI

Örnek	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Fitoterapi Merkezi Çörek Otu Yağı	
Lot No/Seri No/Parti No	301120	
Rapor Tarihi	Şubat 2021	
ANALİZ YÖNTEMLERİ		
Kırılma İndisi	Türk Farmakopesi 2.2.6	
Asitlik İndisi	Türk Farmakopesi 2.5.1	
Peroksit İndisi	Türk Farmakopesi 2.5.5	
İyot İndisi	Türk Farmakopesi 2.5.4	
Sabunlaşma İndisi	Türk Farmakopesi 2.5.6	
Timokinon Miktarı	Türk Farmakope Dergisi Çörekotu Yağı Monografı	
Yağ Asidi Kompozisyonu	GC-MS/FID	
ANALİZ SONUÇLARI		
Kırılma İndisi	1,474	UYGUNDUR
Asitlik İndisi	1,032 mg KOH/g yağ	UYGUNDUR
Peroksit İndisi	123,00 mE O ₂ /kg	UYGUNDUR
İyot İndisi	39,276 g iyot/100 g yağ	UYGUNDUR
Sabunlaşma İndisi	194,948 mg KOH/g yağ	UYGUNDUR
Timokinon Miktarı	15,61 mg/mL	UYGUNDUR
Yağ Asidi Kompozisyonu		
Bileşik	Sabit Yağ İçeriğindeki Yüzde Miktarı	
C (16:0) Palmitic Acid	13,994	UYGUNDUR
C (18:0) Stearic Acid	3,749	UYGUNDUR
C (18:1) Oleic Acid	25,704	UYGUNDUR
C (18:2) Linoleic Acid	52,876	UYGUNDUR
C (18:3) Linolenic Acid	1,062	UYGUNDUR
C (20:2) cis-11,14-Eicosadienoic Acid	2,615	UYGUNDUR

Resim 11 Etken Madde (Nigella Sativa Yağı) İçeriği



Resim 12 Çalışmada kullanılan medikal ajanlar

3.2. ANESTEZİ UYGULAMASI

Çalışma, kontrol ve sham gruplarındaki tavşanlara aynı prosedür uygulandı. Pre-anestezik ajan olan ketamin tavşanlara intramuskuler (i.m.) 50 mg/kg (Ketalar® 10 ml flakon, Pfizer) ve anestezik ajan olarak Xylazin hydroclorid intramuskuler 5 mg/kg (Basilazin 25 ml %2 flakon, Bavet) uygulandı. İşlem esnasında tavşanlar spontan solunuma bırakıldı. Anestezi derinliği, ekstremitte çekme refleksi ve kornea refleksi ile değerlendirildi. Tavşanlara işlem sırasında ve sonrasındaki analjezi için i.m. metamizol (Novalgin® 2ml, Sanofi) 30 mg/kg enjekte edildi.

Tablo 2: Anestezik, analjezik ve nöromüsküler bloke edici ajanlar

Ajanlar	Doz	Uygulama yolu ve hacim	Etki süresi
Pre-anestezik KETAMİN	50 mg/kg	İntramuskuler	8-10 dk.
Anestezik XYLAZİN HYDROCLORİD	İndüksiyon 5 mg/kg	İntramuskuler	30-40 dk.
Analjezik METAMİZOL	30mg/kg	İntramuskuler	6-7 saat

3.3. CERRAHİ İŞLEM

Anestezik madde verildikten sonra anestezi derinliği değerlendirildi. Her 3 grupta tavşanların sol nazal kavitesinden girilerek perforatör ile septumda kolumellanın 0.5 cm posteriorundan 0.5 cm çapında dairesel perforasyon oluşturuldu. Önceden hazırlanmış olan jelatin süngerler (clinisponge®) üç grupta da tavşanların sol nazal kavitesine yerleştirildi.



Resim 13 Perforasyon modelinde kullanılan perforatör



Resim 14 Tavşanda oluşturulan nazal septal perforasyon modeli

Cerrahi işlem sonrası Grup A (sham grubu)'ya hiçbir tedavi uygulanmadı. İki hafta boyunca Grup B'ye her gün sol nazal kaviteye bir damla (0.5 ml) olacak şekilde serum fizyolojik, Grup C'ye ise iki hafta boyunca her gün sol nazal kaviteye bir damla (0.5ml) Nigella Sativa yağı damlatıldı.

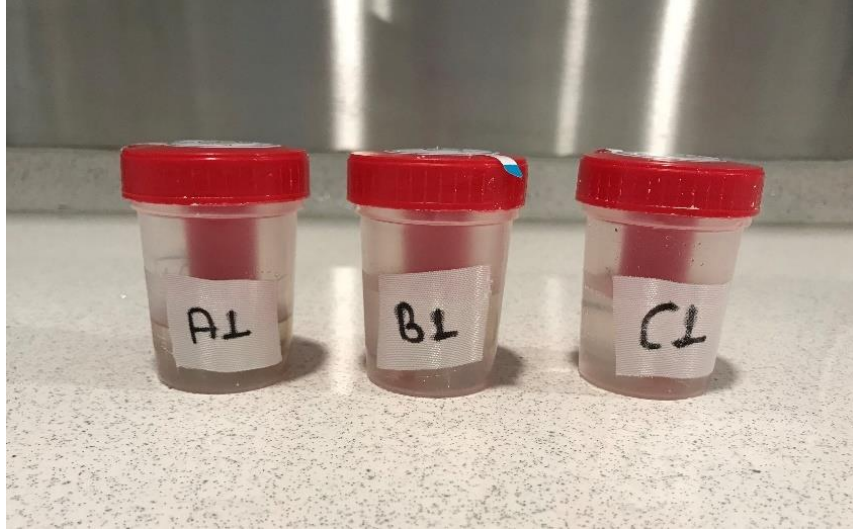
Tablo 3: Deneylerde Kullanılan Farmakolojik Ajanlar

Ajan	Doz	Uygulama yolu	Veriliş sıklığı
B Grubu Serum Fizyolojik (kontrol grubu)	0.5 ml	Sol nazal kaviteye topikal damla olarak	Günde bir kere
C Grubu Nigella Sativa yağı (deney grubu)	0.5 ml	Sol nazal kaviteye topikal damla olarak	Günde bir kere

On dördüncü günün sonunda yüksek doz anestezi ile tavşanlar sakrifiye edildi. Nazal septumdan eski perforasyon sınırlarını içine alacak ve en az 10x10 mm boyutunda olacak şekilde eksizyonel biyopsi materyali alındı. Alınan spesmen A, B, C harfleriyle isimlendirilmiş kaplara koyuldu. %10'luk formaldehit solüsyonu ile fikse edilerek histopatolojik incelemeye gönderildi.



Resim 15 Histopatolojik incelemeye giden biyopsi materyali



Resim 16 Numaralandırılmış spesmen kapları

Tavşanlardan alınan doku örneklerinin histopatolojik incelemesi İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Dr Lutfi Kırdar Şehir Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı laboratuvarında aynı patolog tarafından gerçekleştirildi.

3.4. HİSTOPATOLOJİK İNCELEME

Septum perforasyonu devam eden örneklerde perforasyon boyutları ölçüldü. Alınan doku örnekleri histopatolojik inceleme için formaldehid solüsyonu (%10) içerisinde saklandı. Patoloji laboratuvarında parafin blok yöntemi ile doku takip işlemine alındı. Elde edilen parafin bloklardan mikrotom ile 4 µm kalınlığında kesitler alındıktan sonra Hemotoksilen-Eozin ve Masson Trikrom boyama yapıldı ve tek bir patolog tarafından kör bir şekilde ışık mikroskopunda incelendi. Makroskobik olarak perforasyon kapanma durumu, histolojik olarak değerlendirmede ise inflamatuvar hücre yoğunluğu, anjiogenez, granülasyon dokusu miktarı, fibroblast varlığı, epitel rejenarasyonu ve dejenerasyonu, kartilaj rejenarasyonu ve dejenerasyonu, kollajen varlığı, dev hücre varlığı bakıldı. Bu değerlendirme subjektif olarak yapıldı ve 0, 1, 2 ve 3 olarak skorlandı (0: Hiç yok, 1: Az miktarda var, 2: Orta düzeyde var, 3: Yoğun var). Defektin makroskopik kapanma oranı ise 1, 2, 3 ve 4 olarak skorlandı (1: Perforasyon boyutu artmış, 2: Perforasyon boyutu değişmemiş, 3: Perforasyon boyutu kısmen kapanmış, 4: Perforasyon boyutu tamamen kapanmış).

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin dağılımı Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Bağımsız iki grup arasındaki patolojik ve makroskopik skorlar Mann Whitney U testi ile kıyaslanmıştır. Verilerin tanımlayıcı istatistikleri frekans(yüzde) ve medyan(min-max) ile açıklanmıştır. Tüm istatistiksel analizler IBM SPSS Statistics 28.0 programında $\alpha=0.05$ anlamlılık seviyesinde analiz edilip raporlanmıştır.



4. BULGULAR

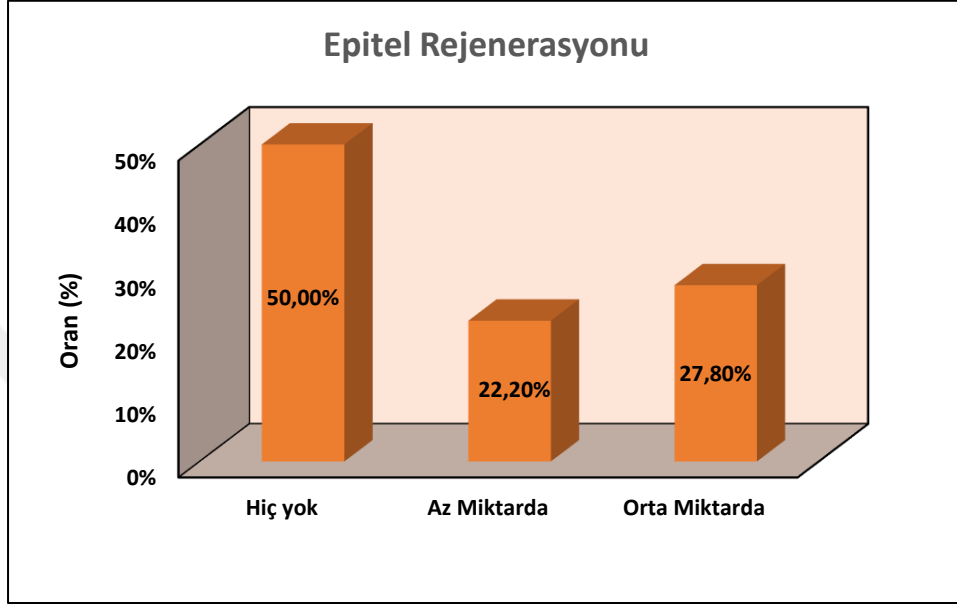
Çalışmaya 18 hayvan dahil edilmiştir. Bu hayvanların 6 (%33.3)'sı sham grubu, 6 (%33.3)'sı kontrol grubu ve 6 (%33.3)'sı ise etken ilaç grubunda bulunmaktadır. Patolojik ve makroskopik bulguların tüm hayvanlardaki dağılımına ilişkin özet sonuçlar Tablo-4'te verilmiştir.

Tablo-4: Patolojik Bulguların Dağılımı

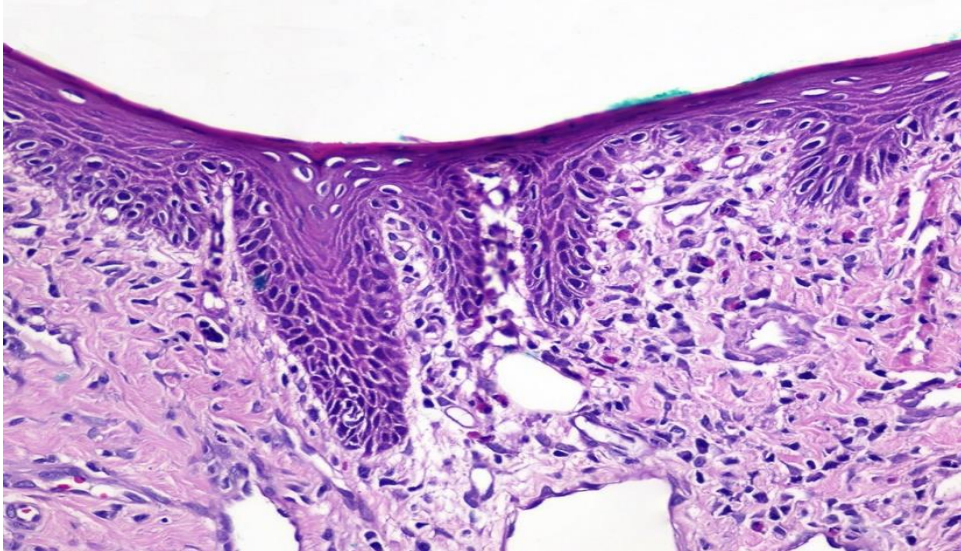
Grup	n=18	
	n	%
<i>Sham Grubu</i>	6	33,30%
<i>Kontrol Grubu</i>	6	33,30%
<i>Etken İlaç Grubu</i>	6	33,30%
Epitel Rejenerasyonu		
<i>Hiç yok</i>	9	50,00%
<i>Az Miktarda</i>	4	22,20%
<i>Orta Miktarda</i>	5	27,80%
Epitel Dejenerasyonu		
<i>Hiç yok</i>	17	94,40%
<i>Az Miktarda</i>	1	5,60%
İnflamatuar hücre yoğunluğu		
<i>Hiç yok</i>	4	22,20%
<i>Az Miktarda</i>	13	72,20%
<i>Orta Miktarda</i>	1	5,60%
Granülasyon Dokusu Miktarı		
<i>Hiç yok</i>	3	16,70%
<i>Az Miktarda</i>	9	50,00%
<i>Orta Miktarda</i>	6	33,30%
Dev Hücre Varlığı		
<i>Hiç yok</i>	16	88,90%
<i>Az Miktarda</i>	1	5,60%
<i>Orta Miktarda</i>	1	5,60%
Anjiogeneiz		
<i>Hiç yok</i>	2	11,10%
<i>Az Miktarda</i>	12	66,70%
<i>Orta Miktarda</i>	4	22,20%
Fibroblast varlığı		
<i>Hiç yok</i>	3	16,70%
<i>Az Miktarda</i>	10	55,60%
<i>Orta Miktarda</i>	5	27,80%
Kollajen Varlığı		
<i>Hiç yok</i>	7	38,90%
<i>Az Miktarda</i>	10	55,60%
<i>Orta Miktarda</i>	1	5,60%
Kartilaj Rejenarasyonu		
<i>Hiç yok</i>	17	94,40%
<i>Az Miktarda</i>	1	5,60%
Kartilaj Dejenerasyonu		
<i>Hiç yok</i>	15	83,30%
<i>Az Miktarda</i>	3	16,70%
Defektin Makroskopik Kapanma Oranı		
<i>Perforasyon Boyutu Artmış</i>	1	5,60%
<i>Perforasyon Boyutu Değişmemiş</i>	5	27,70%
<i>Perforasyon Boyutu Kısmen Kapanmış</i>	2	11,10%
<i>Perforasyon Boyutu Tamamen Kapanmış</i>	10	55,60%

*Veriler n (%) olarak açıklanmıştır.

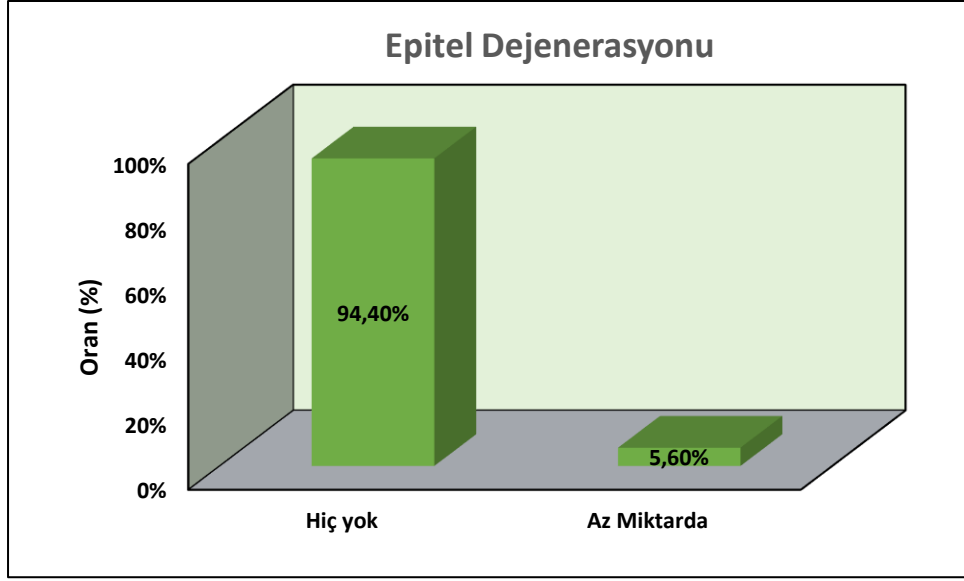
18 hayvanda patolojik değerlendirme sonuçlarının dağılımı değerlendirildiğinde; Epitel rejenerasyonu 9 (%50) hayvanda hiç yok, 4 (%22.2) hayvanda az miktarda ve 5 (%27.8) hayvanda orta miktarda bulunmaktadır. Epitel dejenerasyonu ise 17 (%94.4) hayvanda hiç yokken 1 (%5.6) hayvanda az miktarda mevcuttur.



Şekil 2 Epitel Rejenerasyon Dağılımı

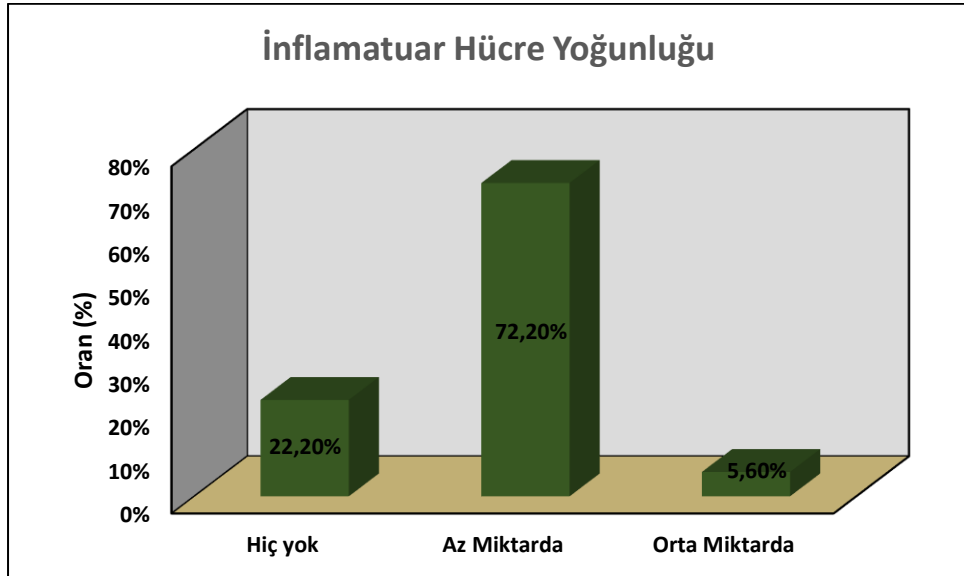


Resim 17 Epitel Rejenerasyonu: Yüzeyde rejenere olmuş skuamöz epitelin aşağıya doğru uzamış girintiler şeklinde proliferasyonu (H&E, x200)

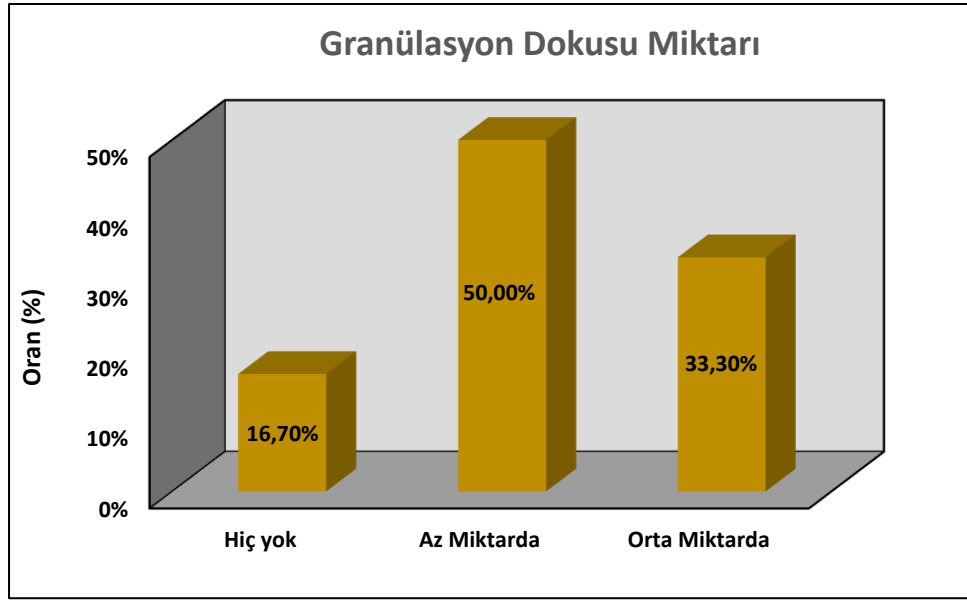


Şekil 3 Epitel Dejenerasyon Dağılımı

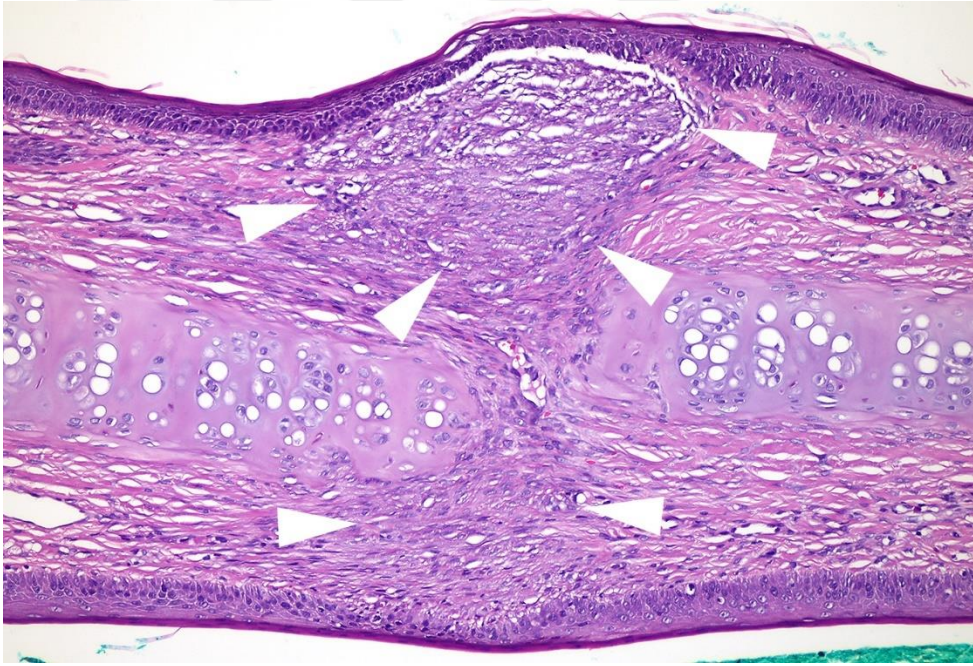
İnflamatuar hücre yoğunluğu 4 (%22.2) hayvanda hiç yok, 13 (%72.2) hayvanda az miktarda ve 1 (%5.6) hayvanda orta miktarda mevcuttur. Granülasyon dokusu miktarının 3 (%16.7) hayvanda hiç olmadığı, 9 (%50) hayvanda az miktarda ve 6 (%33.3) hayvanda orta miktarda olduğu görüldü.



Şekil 4 İnflamatuar Hücre Yoğunluğu Dağılımı

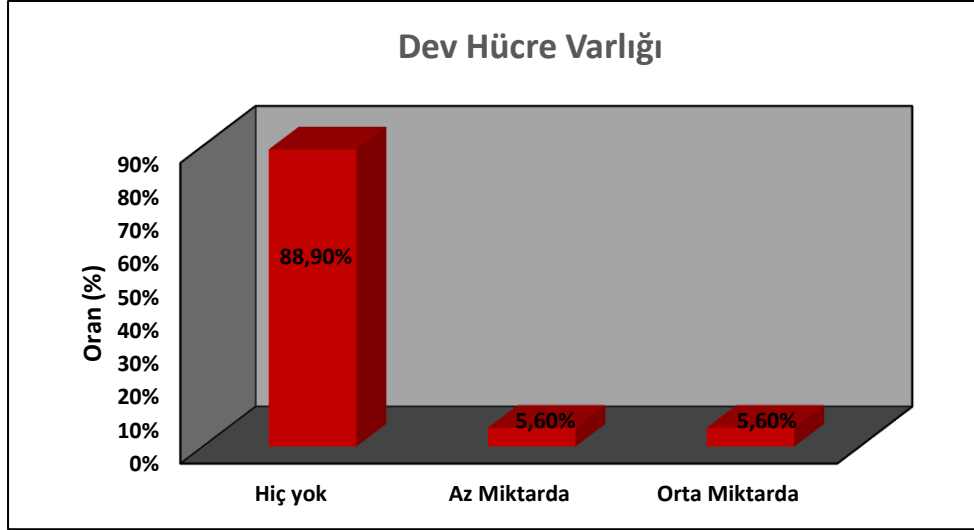


Şekil 5 Granülasyon Doku Miktarı Dağılımı



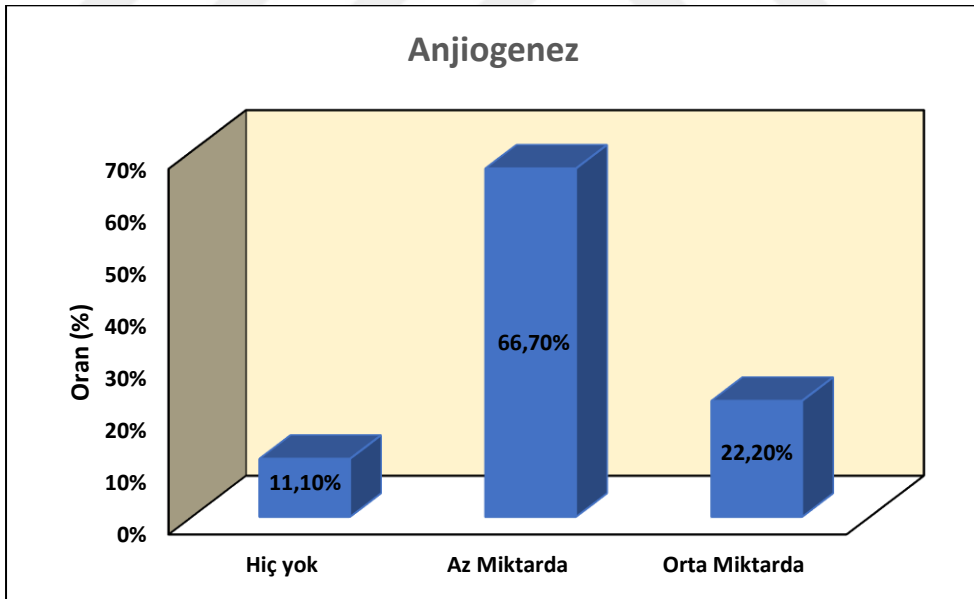
Resim 18 İyileşme bölgesini dolduran granülasyon dokusu (beyaz okların arası). (H&E, x100)

Dev hücre varlığı 16 (%88.9) hayvanda hiç yokken, 1 (%5.6) hayvanda az miktarda ve 1 hayvanda orta miktarda mevcuttu.

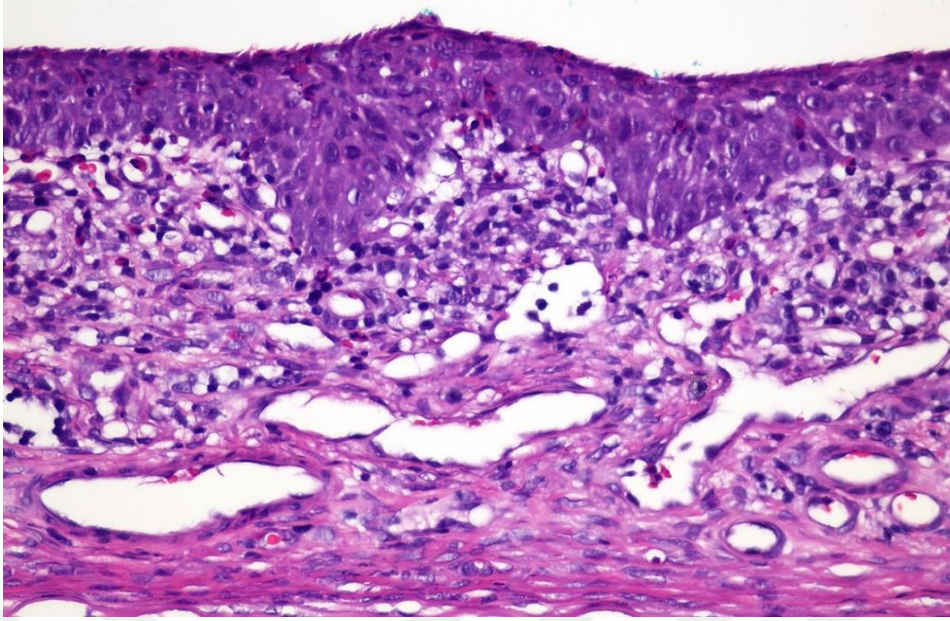


Şekil 6 Dev Hücre Varlığı Dağılımı

Anjiogenezin 2 (%11.1) hayvanda hiç olmadığı, 12 (%66.7) hayvanda az miktarda ve 4 (%22.2) hayvanda orta miktarda olduğu görülmüştür.

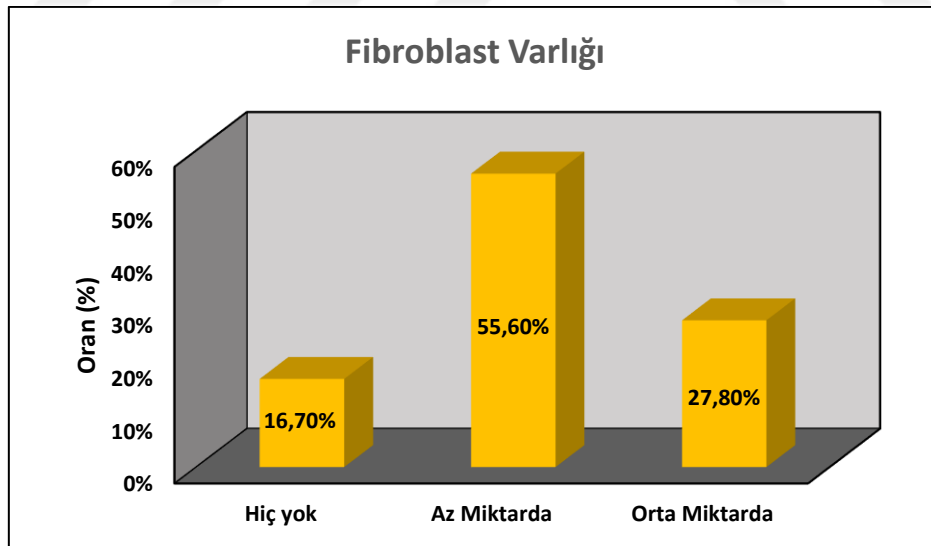


Şekil 7 Anjiogenezin Varlığı Dağılımı

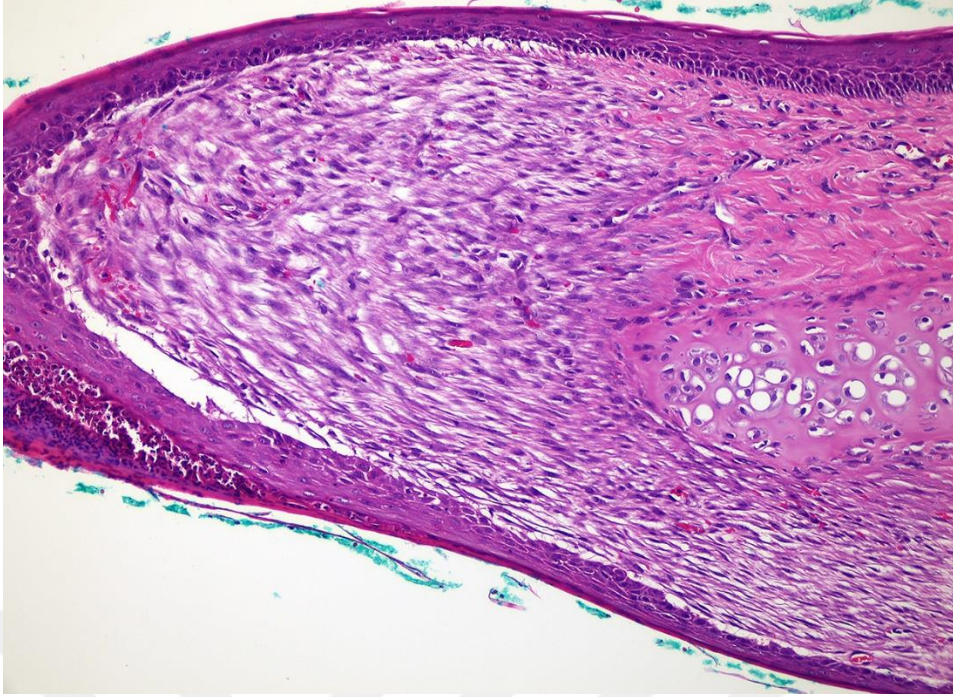


Resim 19 Anjiogenez ve İnflamasyon; Sayıca artmış, dilate kapiller damarlar ve mikst iltihabi hücre infiltrasyonu (H&E, x200)

Fibroblast varlığına bakıldığında 3 (%16.7) hayvanda hiç olmadığı, 10 (%55.6) hayvanda az miktarda ve 5 (%27.8) hayvanda orta miktarda olduğu görüldü.

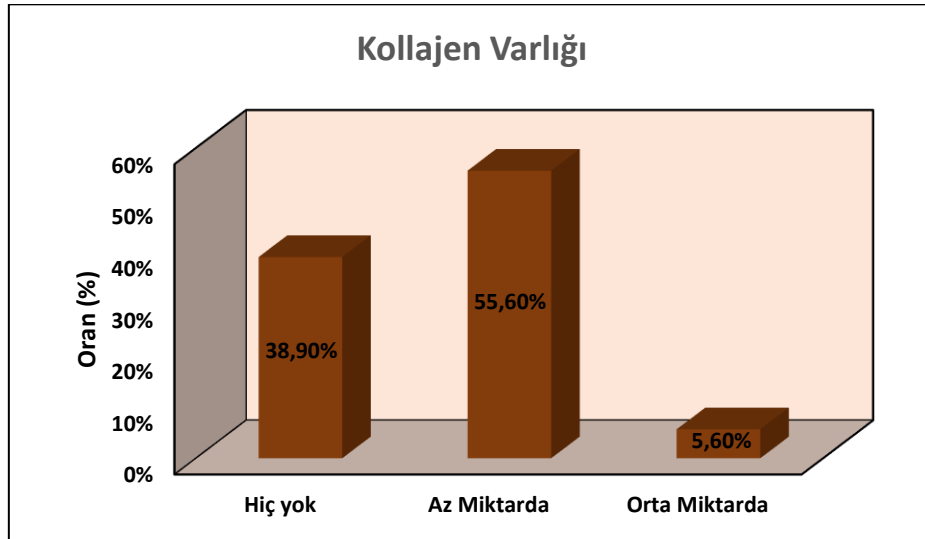


Şekil 8 Fibroblast varlığı dağılımı



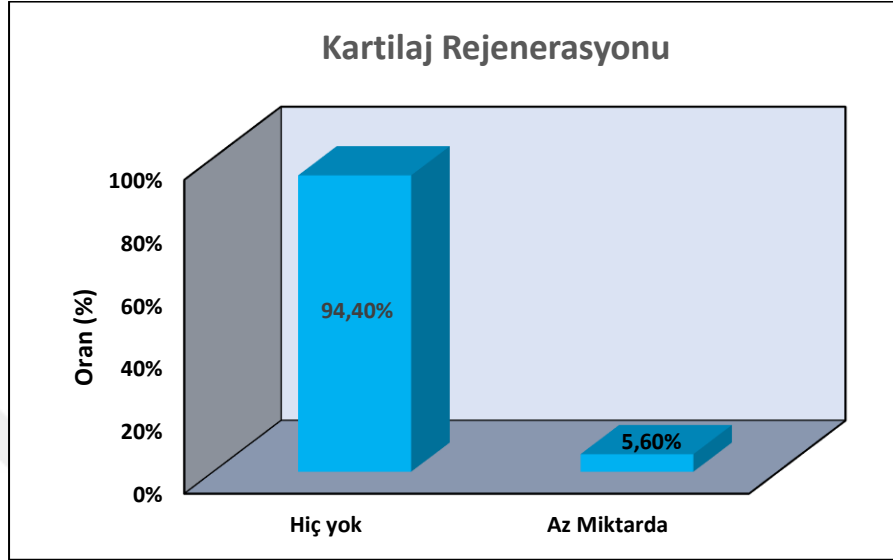
Resim 20 Subepitelyal alanda sayıca artmış fibroblastlar (H&E, x100)

Kollajen varlığı 7 (%38.9) hayvanda hiç yok iken, 10 (%55.6) hayvanda az miktarda ve 1 (%5.6) hayvanda orta miktarda mevcuttu.

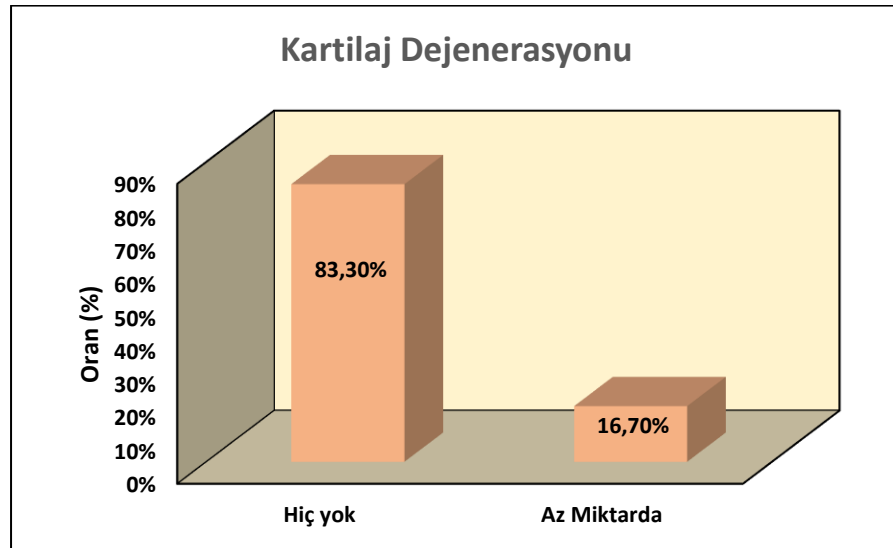


Şekil 9 Kollajen Varlığı Dağılımı

Kartilaj rejenerasyonu 17 (%94.4) hayvanda hiç yok, 1 (%5.6) hayvanda az miktarda mevcuttur. Kartilaj dejenerasyonu ise 15 (%83.3) hayvanda hiç yok, 3 (%16.7) hayvanda az miktarda mevcuttur.

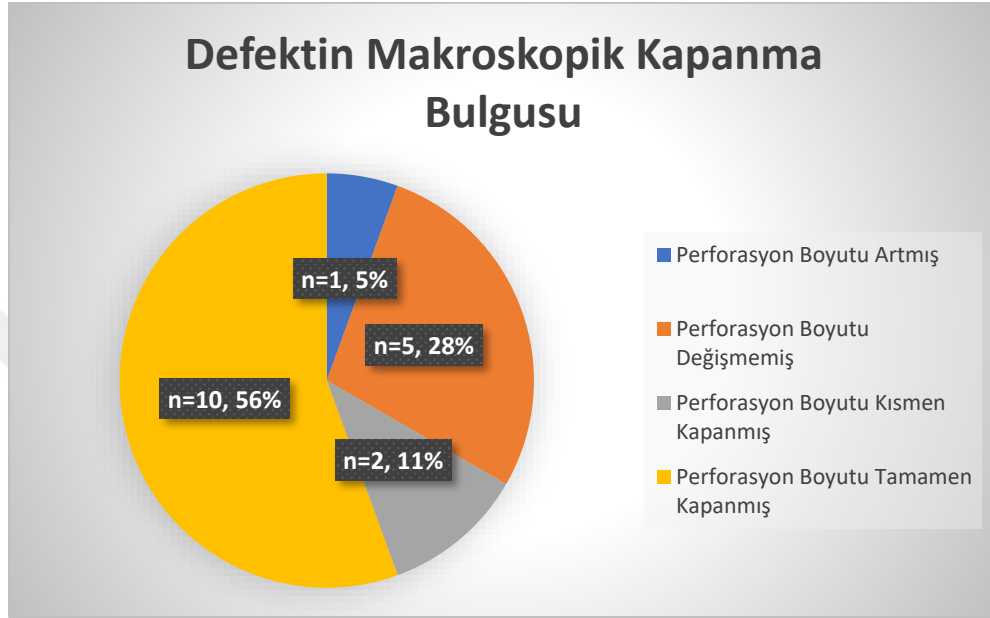


Şekil 10 Kartilaj Rejenerasyonu Dağılımı



Şekil 11 Kartilaj Dejenerasyonu Dağılımı

Defektin makroskopik kapanma bulgusu incelendiğinde ise; 1 (%5.6) hayvanda perforasyon boyutu artmış, 5 (%27.7) hayvanda perforasyon boyutu değişmemiş, 2 (%11.1) hayvanda perforasyon boyutu kısmen kapanmış ve 10 (%55.6) hayvanda ise perforasyon boyutu tamamen kapanmıştır.



Şekil 12 Defektin Makroskopik Kapanma Dağılımı

İlaç etken grubu ile sham ve kontrol grubu arasında patolojik ve makroskopik bulgular bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olup olmadığının değerlendirilmesi için yapılan istatistiksel analiz sonuçları Tablo-5 ve Tablo-6’da özetlenmiştir.

Tablo-5 incelendiğinde kontrol grubu ile ilaç etken grubu arasında patolojik ve defektin makroskopik kapanma oranları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p>0.05$).

Tablo-5: İlaç etken grubu ile kontrol grubu arasında patolojik ve makroskopik bulguların değerlendirilmesi

	Miktar	Kontrol Grubu	Etken İlaç Grubu	p-değeri
Epitel Rejenerasyonu	<i>Hiç yok</i>	4(%66.7)	1(%16.7)	0.180*
	<i>Az Miktarda</i>	1(%16.7)	3(%50)	
	<i>Orta Miktarda</i>	1(%16.7)	2(%33.3)	
	<i>Med(min-max)</i>	0(0-2)	1(0-2)	
Epitel Dejenerasyonu	<i>Hiç yok</i>	6(1%100)	5(%83.3)	0.699*
	<i>Az Miktarda</i>	0(%0)	1(%16.7)	
	<i>Med(min-max)</i>	0(0-0)	0(0-1)	
İnflamatuvar Hücre Yoğunluğu	<i>Hiç yok</i>	2(%33.3)	2(%33.3)	0.818*
	<i>Az Miktarda</i>	4(%66.7)	3(%50)	
	<i>Orta Miktarda</i>	0(%0)	1(%16.7)	
	<i>Med(min-max)</i>	1(0-1)	1(0-2)	
Granülasyon Dokusu Miktarı	<i>Hiç yok</i>	1(%16.7)	1(%16.7)	0.699*
	<i>Az Miktarda</i>	2(%33.3)	3(%50)	
	<i>Orta Miktarda</i>	3(%50)	2(%33.3)	
	<i>Med(min-max)</i>	1(0-2)	1(0-2)	
Dev Hücre Varlığı	<i>Hiç yok</i>	5(%83.3)	5(%83.3)	0.937*
	<i>Az Miktarda</i>	0(%0)	1(%16.7)	
	<i>Orta Miktarda</i>	1(%16.7)	0(%0)	
	<i>Med(min-max)</i>	0(0-2)	0(0-1)	
Anjiyenez	<i>Hiç yok</i>	1(%16.7)	1(%16.7)	0.485*
	<i>Az Miktarda</i>	4(%66.7)	2(%33.3)	
	<i>Orta Miktarda</i>	1(%16.7)	3(%50)	
	<i>Med(min-max)</i>	1(0-2)	1(0-2)	
Fibroblast Varlığı	<i>Hiç yok</i>	1(%16.7)	1(%16.7)	1*
	<i>Az Miktarda</i>	3(%50)	3(%50)	
	<i>Orta Miktarda</i>	2(%33.3)	2(%33.3)	
	<i>Med(min-max)</i>	1(0-2)	1(0-2)	
Kollajen Varlığı	<i>Hiç yok</i>	2(%33.3)	4(%66.7)	0.589*
	<i>Az Miktarda</i>	4(%66.7)	1(%16.7)	
	<i>Orta Miktarda</i>	0(%0)	1(%16.7)	
	<i>Med(min-max)</i>	1(0-1)	0(0-2)	
Kartilaj Rejenarasyonu	<i>Hiç yok</i>	5(%83.3)	6(%100)	0.699*
	<i>Az Miktarda</i>	1(%16.7)	0(%0)	
	<i>Med(min-max)</i>	0(0-1)	0(0-0)	
Kartilaj Dejenerasyonu	<i>Hiç yok</i>	5(%83.3)	6(%100)	0.699*
	<i>Az Miktarda</i>	1(%16.7)	0(%0)	
	<i>Med(min-max)</i>	0(0-1)	0(0-0)	
Defektin Makroskopik Kapanma Oranı	<i>Artmış</i>	0(%0)	0(%0)	0.589*
	<i>Değişmemiş</i>	2(%33.3)	0(%0)	
	<i>Kısmen Kapanmış</i>	0(%0)	1(%16.7)	
	<i>Tamamen Kapanmış</i>	4(%66.7)	5(%83.3)	
	<i>Med(min-max)</i>	4(1-4)	4(2-4)	

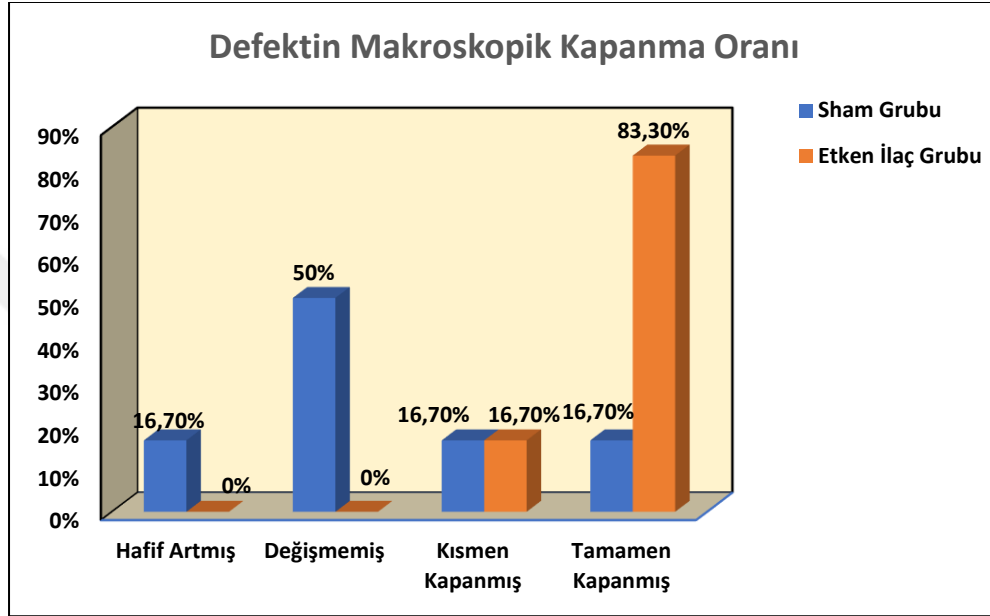
*p-değerleri Mann Whitney U testine ait p-değerleridir.

Tablo-6: İlaç etken grubu ile Sham grubu arasında patolojik ve makroskopik bulguların değerlendirilmesi

	Miktar	Sham Grubu	Etken İlaç Grubu	p-değeri
Epitel Rejenerasyonu				
	<i>Hiç yok</i>	4(%66.7)	1(%16.7)	0.394*
	<i>Az Miktarda</i>	0(%0)	3(%50)	
	<i>Orta Miktarda</i>	2(%33.3)	2(%33.3)	
	<i>Med(min-max)</i>	0(0-2)	1(0-2)	
Epitel Dejenerasyonu				
	<i>Hiç yok</i>	6(1%100)	5(%83.3)	0.699*
	<i>Az Miktarda</i>	0(%0)	1(%16.7)	
	<i>Med(min-max)</i>	0(0-0)	0(0-1)	
İnflamatuvar Hücre Yoğunluğu				
	<i>Hiç yok</i>	0(%0)	2(%33.3)	0.699*
	<i>Az Miktarda</i>	6(%100)	3(%50)	
	<i>Orta Miktarda</i>	0(%0)	1(%16.7)	
	<i>Med(min-max)</i>	1(1-1)	1(0-2)	
Granülasyon Dokusu Miktarı				
	<i>Hiç yok</i>	1(%16.7)	1(%16.7)	0.699*
	<i>Az Miktarda</i>	4(%66.7)	3(%50)	
	<i>Orta Miktarda</i>	1(%16.7)	2(%33.3)	
	<i>Med(min-max)</i>	1(0-2)	1(0-2)	
Dev Hücre Varlığı				
	<i>Hiç yok</i>	6(%100)	5(%83.3)	0.699*
	<i>Az Miktarda</i>	0(%0)	1(%16.7)	
	<i>Med(min-max)</i>	0(0-0)	0(0-1)	
Anjiogenez				
	<i>Hiç yok</i>	0(%0)	1(%16.7)	0.394*
	<i>Az Miktarda</i>	6(%100)	2(%33.3)	
	<i>Orta Miktarda</i>	0(%0)	3(%50)	
	<i>Med(min-max)</i>	1(1-1)	1(0-2)	
Fibroblast Varlığı				
	<i>Hiç yok</i>	1(%16.7)	1(%16.7)	0.699*
	<i>Az Miktarda</i>	4(%66.7)	3(%50)	
	<i>Orta Miktarda</i>	1(%16.7)	2(%33.3)	
	<i>Med(min-max)</i>	1(0-2)	1(0-2)	
Kollajen Varlığı				
	<i>Hiç yok</i>	1(%16.7)	4(%66.7)	0.310*
	<i>Az Miktarda</i>	5(%83.3)	1(%16.7)	
	<i>Orta Miktarda</i>	0(%0)	1(%16.7)	
	<i>Med(min-max)</i>	1(0-1)	0(0-2)	
Kartilaj Rejenarasyonu				
	<i>Hiç yok</i>	6(%100)	6(%100)	1*
	<i>Az Miktarda</i>	0(%0)	0(%0)	
	<i>Med(min-max)</i>	0(0-0)	0(0-0)	
Kartilaj Dejenerasyonu				
	<i>Hiç yok</i>	4(%66.7)	6(%100)	0.394*
	<i>Az Miktarda</i>	2(%33.3)	0(%0)	
	<i>Med(min-max)</i>	0(0-1)	0(0-0)	
Defektin Makroskopik Kapanma Oranı				
	<i>Artmış</i>	1(%16.7)	0(%0)	0.041*
	<i>Değişmemiş</i>	3(%50)	0(%0)	
	<i>Kısmen Kapanmış</i>	1(%16.7)	1(%16.7)	
	<i>Tamamen Kapanmış</i>	1(%16.7)	5(%83.3)	
	<i>Med(min-max)</i>	3(1-4)	4(2-4)	

*p-değerleri Mann Whitney U testine ait p-değerleridir.

Tablo-6 incelendiğinde sham grubu ile ilaç etken grubu arasında patolojik bakımdan istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p>0.05$). Defektin makroskopik kapanma oranı bakımından ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p=0.041$). Buna göre etken ilaç grubundaki defektin makroskopik tamamen kapanma oranı sham grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.



Şekil 13 Defektin Makroskopik Kapanma Durumunun İlaç Etken Grup ile Sham Grubu Arasındaki Karşılaştırması

5.TARTIŞMA

Nazal septum perforasyonu septumun mukoza, kemik ve kıkırdak yapılarında oluşan nekroz sonucu gelişen anatomik bir defektir. Etiyolojisi multifaktöryel olmakla birlikte en sık nedeni geçirilmiş cerrahi operasyon ve travmadır. Özellikle karşılıklı olarak gelişen mukozal hasar perforasyon riskini arttırmaktadır. Nazal septal perforasyon (NSP) gelişen hastalarda burun içi kabuklanma, kanama, nefes alma sırasında ısıklıkvari ses çıkması, burun tıkanıklığı gibi semptomlar ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle yaşam konforunun sağlanması açısından NSP tedavisi elzemdir. NSP tedavisinde medikal tedavi, septal buton uygulaması ve cerrahi tedavi yer almaktadır.

Medikal tedavide intranazal izotonik salin, gliserinli ya da vazelinli nemlendiriciler, antibiyotikli merhemler yer alır. Obstrüksiyon harici hafif semptomlar medikal tedavi ile kontrol altına alınabilir.

Cerrahi için uygun olmayan hastaya veya başarısız cerrahi geçirmiş hastaya septal buton uygulaması yapılabilmektedir. Septal buton uygulaması sonrası hastalarda kabuklanma şikâyeti büyük ölçüde azalır, kanama ve ağrı şikayetleri geçer fakat protezlerin bakımı, tedavinin devamı açısından önemlidir. Protez yerinde alerji veya hijyen eksiliğine bağlı burun tıkanıklığı gelişebilir.

Cerrahi tedavide ise amaç gerilimsiz bir kapatma ile burna normal fonksiyon ve fizyolojiyi geri kazandırmaktır. Cerrahi tedavinin başarısında, perforasyonun yeri, büyüklüğü, postoperatif bakım, cerrahın tecrübesi ve cerrahi teknik önemli yer tutmaktadır. Hem cerrahinin zorluğu hem anestezinin getirdiği riskler nedeniyle pek de kolay bir tedavi değildir.

Bu nedenle yaptığımız çalışmada hem maliyetin az olması hem de tedaviye uyumun kolay olması sebebiyle intranazal nigella sativa yağının kullanımının faydalı olabileceğini düşündük.

Nigella sativanın önceden yapılan çalışmalarda antihistaminik, antibakteriyel, antimikrobiyal, antiinflamatuvar, antioksidan etkilerine ilaveten yara yeri iyileşmesi üzerine de olumlu etkisi olduğu görülmektedir. Vücudun başka bölgelerinde topikal, intraperitoneal veya oral kullanımı üzerine çok sayıda çalışma yapılmış iken klinik veya hayvan deneyi modelinde nigella sativa yağının intranazal kullanımına yönelik az sayıda çalışma bulunmaktadır.

Nazal septal perforasyon rekonstrüksiyonuyla ilgili literatürde olan çalışmalara bakıldığında çoğunun klinik çalışma olduğu, az sayıda deneysel çalışma olduğunu görmekteyiz. Bu klinik çalışmalar daha çok interpozisyonel greftler, rotasyon ve ilerletme flepleri üzerine yapılmıştır.

Morse ve arkadaşlarının yaptığı 17 hastanın dahil edildiği kohort çalışmasında tüm hastalara polidioksanon plakların interpozisyon greftleri ve bir temporoparietal fasya grefti ile septal perforasyon onarımı yapılmıştır. Operasyon sonrası yapılan kontrol muayenesinde tüm hastalarda septal perforasyonun kapandığı, 17 hastanın 15'inde operasyon öncesi görülen kabuklanma, ısıklık, burun tıkanıklığı, kanama gibi semptomların tamamen düzeldiği görülmüştür(120) .

Cavada ve arkadaşlarının yaptığı 13 hastanın olduğu çalışmada anterior etmoid arter flebinin kollajen matris dolgusu ile kombinasyonu ile nazal septal perforasyon onarımı yapılmış olup operasyon sonrası tüm hastalarda perforasyonun tamamen kapandığı, ameliyat sonrası sadece 1 hastada obstrüksiyon geliştiği gözlenmiştir (121).

Yücebaş ve arkadaşlarının yaptığı deneysel çalışmada 12 tavşan 2 gruba bölünmüş, birinci grupta poliprolen mesh ve mukoza flepleri ile rekonstrüksiyon yapılmış olup ikinci grupta yalnızca mukoza flepleri ile nazal septal perforasyon onarımı yapılmıştır. Birinci grupta perforasyon kapanma oranı ikinci gruba göre daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca birinci grupta inflamasyon, fibrozis, enfeksiyon gibi komplikasyonların da daha az olduğu bildirilmiştir (122).

Hunter'ın yapmış olduğu 54 hastanın dahil olduğu çalışmada, onarım domuz kollajen matrisinin interpozisyon grefti ile mukozal rotasyon flepleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Cerrahi başarı 1 cm çapa kadar %70, 1-2 cm çapa kadar %77, 2-3 cm çapa kadar perforasyonlarda %82 idi. Çapı 3 cm'yi geçen hiçbir perforasyon başarıyla kapatılamamış. Hastaların %81 ile %91'inde 3 cm boyutuna kadar olan perforasyonlar perforasyon kapatılmasa dahi hastalar asemptomatik hale getirilmiş. 3 cm'den büyük hastaların %50'si asemptomatik olduğunu bildirilmiştir (123).

Cassano'nun 22 hastalık çalışmasında, nazal septal perforasyonların onarımı için alt konkanın mukoperiosteal serbest greftini alt konkadan mukozal rotasyonel veya ilerletme flebi ile birleştirerek “kaydır ve yama” tekniği olarak adlandırılan endoskopik teknikle rekonstrüksiyon yapılmıştır. Kısmi kapanma olan 1 hasta haricinde 21 hastada tam kapanma olduğu görülmüş ve postoperatif dönemde 2 hastada kabuklanma, 1 hastada burun tıkanıklığı bildirilmiştir (124).

Conrad ve arkadaşları hücreli insan dermal allogreftini (AlloDerm), septal perforasyon onarımı için alternatif bir materyal olarak kullandıkları 12 kişilik bir kohort çalışma yapmışlardır. 12 hastanın 10'unda septal perforasyonun kapandığı akustik rinometri ile doğrulanmıştır. Onarımı takiben hastaların nazal semptomlarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu görülmüştür (125).

Epprecht ve arkadaşlarının 20 hastalık vaka serisinde temporoparietal fasya ve polidoksan (PDS) plaktan oluşan bir greft kullanılarak hem açık hem de minimal invaziv bir teknikle septal perforasyon onarımı yapılmıştır. Son takiplerinde 18 hastada septal perforasyonun kapanmış olduğu görülmüş, bu hastaların 13'ü kapalı teknikle opere edilmiştir (126).

Mirzai ve arkadaşları, 5 hastadan oluşan klinik çalışmada, alt konka flep onarımının bir polidoksanon plaka ile modifikasyonunu kullanarak 2 cm'den büyük septal perforasyonlar için cerrahi onarım yapmışlardır. Postoperatif dönemde tüm hastalarda perforasyonun kapandığı, operasyona sekonder komplikasyon gelişmediği, preoperatif dönemde olan burun tıkanıklığı, burun kanaması, ısıklık, kabuklanma, kötü koku gibi semptomların düzeldiği bildirilmiştir (127).

Özdilek ve arkadaşlarının yaptığı 17 hastanın dahil olduğu retrospektif çalışmada alınan fasya lata grefti, endoskopik olarak yapılan cerrahide tüm perforasyon kenarları yükseltilip implantasyon yatağı hazırlandıktan sonra timpanoplasti tarzında yerleştirilmiş olup takiplerde 17 hastanın 15'inde nazal septal perforasyonda tam kapanma olduğu görülmüştür (128).

Wang ve arkadaşlarının yaptığı 104 hastanın dahil edildiği çalışmada, karşılıklı bilateral rotasyonel flepler ve mastoid periost interpozisyon grefti kullanılarak septal perforasyonların endonazal onarımı değerlendirilmiştir. Boyutları 0.5 cm-1.5 cm arasında değişen perforasyonlarda cerrahi sonrası kapanma oranı, geçirilmiş cerrahi sonrası gelişen perforasyonlarda %95.6, travma sonrası gelişen perforasyonlarda %86.7, etyolojisi bilinmeyenlerde %79.5 olarak bildirilmiştir (129).

Hancı ve arkadaşlarının 16 olgulu klinik çalışmada açık teknik yaklaşımı ile fasya lata ve kostal kırıkta sandviç grefti kullanılarak büyük perforasyonları kapatmak için yeni bir teknik sunulmuştur. Ameliyattan dokuz ay sonra yapılan kontrollerde 14 hastada nazal septal perforasyonda tam kapanma sağlanmışken, >2 cm defekti olan, sigara kullanım öyküsü olan iki hastada perforasyonun kapanmamış olduğu görülmüştür (130).

Jeon ve arkadaşlarının 3 hasta üzerinde yapılan çalışmasında pedikülleri olmayan ancak temporal fasya ile örtülü serbest mukozal greft kullanılarak küçük nazal septal perforasyon onarımı yapılmıştır. 1 x 1 cm'den büyük olmayan küçük nazal septal perforasyonları olan üç hastanın 2'sinde perforasyonlar, bölünmemiş temporal fasya ile kaplı alt konka mukozasından serbest kompozit greftler kullanılarak onarılmış ve cerrahi sonuçlar değerlendirildiğinde tam iyileşme ile başarılı olduğu gösterilmiştir. Ancak 1 hastada temporal fasya perforasyonun şekline daha iyi uyması için 2 parçaya bölünmüş, cerrahi sonrasında greftin hayatta kalmadığı görülmüştür (131).

Lee ve arkadaşları, septal cerrahi sonrası septum perforasyonu gelişen 34 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada hastaları iki gruba ayırmıştır. Grup 1'de (23 hasta) yaralanan mukoza flepleri arasına septal veya auriküler kıkırdak yerleştirilmiş, Grup 2'de (11 hasta) septal veya auriküler kıkırdak yerleştirildikten sonra kıkırdak giriş yerinin mukozal kenarlarına fibrin yapıştırıcı uygulanmıştır. Postoperatif dönemde Grup 1'de 23 hastanın 8'inde (%34,8), grup 2'de ise 11 hastanın 1'inde (%9,1) nazal septal perforasyonun devam ettiği görülmüştür. Grup 2'de perforasyon görülme oranı anlamlı olarak daha düşük olmasına rağmen, iki grup arasında istatistiksel anlamlılık kurulamamıştır (132).

Park ve arkadaşları yaptıkları çalışmada septoplasti sonrası septal perforasyonun önlenmesinde TnR Nazal Mesh'in etkinliğini araştırmayı amaçlamıştır. Septoplasti cerrahisi sonrasında nazal septumun birbirine karşılık gelen bilateral mukozal yırtıkları ile oluşan nazal septal perforasyonlu 46 hastadan 35'i TnR Nazal Mesh ile, 11'i otolog septal kıkırdak ile tedavi edilmiş. TnR Nazal Mesh yerleştirilmesinden sonra 20 hastada (%57.1) tam iki taraflı mukoza iyileşmesi ve dokuz hastada (%25.7) tek taraflı iyileşme görülmüş. Ancak septal kıkırdak ile tedavi edilen 4 (%36.4) ve 1 (%9.1) hastada sırasıyla tam bilateral ve tek taraflı mukoza iyileşmesi gözlenmiş. Septal perforasyon için tam iyileşme oranı, TnR Nazal Mesh'te septal kıkırdak yerleştirilmesine göre anlamlı olarak daha yüksek olarak bulunmuş olup TnR Nazal Mesh veya septal kıkırdak tedavisinden sonra hiçbir hastada komplikasyon veya yan etki görülmemiştir (133).

Chhabra ve arkadaşlarının yaptığı 20 hastalık klinik çalışmada, tek taraflı bir mukozal rotasyonel flep ve aselüler dermal interpozisyon grefti kullanılarak nazal septal perforasyonlar için yeni bir kapatma yöntemi denenmiştir. Bu yöntemle 20 hastadan 17'sinde, %85'lik bir başarı oranıyla septal perforasyonların başarılı bir şekilde kapatıldığı gösterilmiştir. Boyuta bağlı olarak, küçük perforasyonlar (<1 cm) için kapanma oranları %89, orta perforasyonlar (1-2 cm) için %80 ve tek bir büyük perforasyon (>2 cm) için tam kapanma olmuştur. 20 hastadan

19'u cerrahi müdahaleyi takiben tamamen asemptomatik hale gelmiş olup, başarısız onarımları olan 3 hastadan sadece 1 hastada kalıcı semptomlar için revizyon cerrahisi gerekmiştir (134).

Sharma ve arkadaşlarının yaptığı <2 cm boyutunda nazal septal perforasyonu olan 13 hastadan oluşan retrospektif çalışmada, nazal septal mukozanın yeniden büyümesini desteklemek için bir biyo-iskele olarak aselüler dermis kullanılmıştır. 13 hastanın 11'inde semptomlar azalmış veya tamamen ortadan kalkmıştır. 13 hastanın 9'unda onarımdan sonra perforasyon kalıcılığı olmamıştır. Başlangıçta çok sayıda küçük perforasyon mevcut olan 2 hastada da tam kapanma sağlanmıştır. 13 hastadan 4'ünün ameliyatı başarısız olmuştur. Nikotin kullanımı ve tip 2 diabetes mellitus dahil olmak üzere yara iyileşmesini engelleyebilecek komorbiditeleri olan 3 hastada, başlangıç boyutuna kıyasla yaklaşık aynı boyutta (2 hasta) veya daha büyük (1 hasta) perforasyonlar geliştiği bildirilmiştir (135).

Kim ve arkadaşlarının 36 tavşan üzerinde yaptığı deneysel çalışmada, tavşanlarda cerrahi olarak nazal septal mukoza defekti oluşturulup domuzun trakeal mukozasından türetilen hücreleştirilmiş yamanın, nazal mukoza yaralanmalarının septal perforasyonlara ilerlemesini önleyip önleyemeyeceğini araştırmak amaçlanmıştır. 3 gruba ayrılan tavşanlarda kontrol grubunda 5 hayvanda, tek taraflı hücreleştirilmiş mukozal yama uygulanan grupta 1 hayvanda septal perforasyon gelişmiş olup, iki taraflı hücreleştirilmiş mukozal yama uygulanan grupta hiç septal perforasyon gelişmediği görülmüştür (136).

Yıldırım ve arkadaşlarının 20 tavşan üzerinde yaptığı deneysel çalışmada, çalışma grubunda fasya lata ile kaplanmış yüksek yoğunluklu gözenekli polietilen (HDPP) kullanılmış ve yükseltilmiş mukoza altına yerleştirilmiştir. Kontrol grubunda fasyal örtü içermeyen HDPP kullanılmış. Hayvanlar sakrifiye edildikten sonra yapılan makroskopik ve histopatolojik incelemede fasya lata kaplı HDPP grubunda makroskopik olarak 10 perforasyonun 9'unun (%90) kapandığı görülmüş. Bu dokuz tavşanın histopatolojik incelemesi, perforasyon alanlarında kıkırdak devamlılığının bozulduğunu ortaya koymuş ve kıkırdak devamlılığının bozulduğu alanlarda granülasyon dokusu izlenmiştir. HDPP, perforasyonun kenarında bozulmadan kalmış ve HDPP grubunda 10 implanttan altısı hala perforasyonlu (%60), dördü ise (%40) kapanmış olarak izlenmiş. Fasya lata kaplı HDPP implantının, tek başına HDPP implantından önemli ölçüde daha yüksek perforasyon kapanma oranına sahip olduğu görülmüştür (137).

Martinez ve arkadaşlarının yaptığı deneysel çalışmada, 15 tavşan 5'i kontrol grubu, 10'u ise deney grubu olarak iki gruba ayrılmış olup tüm tavşanlarda septal perforasyon

oluşturulmuştur. Deney grubuna perforasyon yapılırken aynı prosedürde bakteriyel selüloz greftinin yerleştirilmesine tabi tutulmuş; önceden ayrılmış ve çıkarılmamış olan kalan septal mukoza arasına fibrin glue doku yapıştırıcı ile beraber sabitlenmiştir. Çalışma sonucunda kontrol grubundaki tavşanlarda perforasyonun devam etmekte olduğu, deney grubunda ise tavşanların yaklaşık yarısında perforasyonun kapandığını saptamışlar. Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir (138).

Choi ve arkadaşlarının 40 Yeni Zelanda tavşanı üzerinde yaptıkları deneysel çalışmada tavşan septumlarında 7 mm çapında dairesel bir mukozal defekt oluşturulmuş. Tavşanlar müdahale tipine göre kontrol grubu, silastik tabaka (SS), hyaluronik asit (HA) ve silastik tabaka ve hyaluronik asit (SS + HA) grubu olmak üzere dört gruba (her grupta on tavşan) ayrılmış. Defektin çapı, mukoza kalınlığı, epitel kalınlığı ve siliyer hücre sayısı beş hafta boyunca her hafta değerlendirilmiş. Kontrol grubundaki ortalama defekt çapı ameliyat sonrası 1, 2, 3, 4 ve 5. haftalarda 5.1, 3.65, 1.2, 0.75 ve 0.05 mm, SS grubunda, ameliyat sonrası 1, 2, 3, 4 ve 5. haftalarda çap sırasıyla 4.35, 2.1, 0.35, 0.15 ve 0 mm'ye düşmüş, burada ameliyat sonrası 2. haftanın ortalama çapı karşılaştırıldığında SS grubunda anlamlı olarak daha küçük olduğu görülmüş. HA grubu ve SS + HA grubu için defektin çapı beş hafta boyunca kontrol grubundan anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Rejenere mukozanın mukozal kalınlığının, epitel kalınlığının ve siliyer hücre sayısının gruplar arasında önemli ölçüde farklı olmadığı saptanmıştır (139).

Akçal ve arkadaşlarının yaptığı deneysel çalışmada 18 Yeni Zelanda tavşanı 3 gruba ayrılmıştır. Grup 1'de yalnızca nazal septal perforasyon oluşturulmuştur, Grup 2'de defekt oluşturulduktan sonra kıkırdak greft ve bilateral mukoperikondriyal ilerletme flepleri ile onarım yapılmış, Grup 3'te ise septal nazal perforasyon sonrası defekt tırnak ve bilateral mukoperikondriyal flep ile kapatılmıştır. Deney sırasında tırnağın yerleştirildiği bölgelerde enfeksiyon, iltihaplanma veya tırnak ekspozisyonu gözlenmemiştir. 12. haftada hayvanlar kurban edildikten sonra yapılan makroskopik değerlendirmede septal perforasyonun grup 1'de kapanmadığı ve kontraksiyon ile defekt boyutunun azaldığı görülmüştür. Kıkırdak greft ile onarım yapılan Grup 2'de bilateral mukoperikondriyal fleplerin intakt olduğu izlenmiştir. Yara yerinde ayrışma veya yeniden perforasyon gözlenmemiştir. Grup 3'te tırnak ile tamir edilen septum yeri ve bilateral mukoperikondriyal flepler intakt olup; tırnak ekspozisyonu, yara yerinde ayrışma veya reperforasyon olmamıştır. Tırnakların yapısal bütünlüğünde bozulma veya dağılma bulgusuna rastlanmamıştır (140).

Çakan ve arkadaşlarının yaptığı 14 Yeni Zelanda tavşanı içeren deneysel çalışmada, her tavşanda 5 mm çapında nazal septal perforasyon oluşturulmuş olup hayvanlar iki gruba ayrılmıştır. 10 gün boyunca kontrol grubuna intranazal salin, deney grubuna intranazal kurkumin topikal olarak uygulanmıştır. 10 gün sonunda hayvanlar sakrifiye edildikten sonra makroskopik ve mikroskopik inceleme yapılmıştır. Kurkumin grubunda epitel ve kıkırdak rejenerasyonu, kollajen ve granülasyon dokusu miktarları kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. Epitel dejenerasyonu, kıkırdak dejenerasyonu, fibroblast, eozinofil, akut/kronik inflamatuvar ve dev hücre varlığı, kapiller dansite ve makroskopik kapanma oranında anlamlı fark bulunamamıştır (141).

Çakan ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada, deneysel hayvan modelinde nazal septal perforasyona lokal olarak uygulanan fenitoinin yara iyileşmesi üzerine etkisi araştırılmıştır. Yirmi iki Sprague Dawley cinsi sıçan iki gruba ayrıldıktan sonra yaklaşık 2 mm çapında NSP oluşturulmuş, %1 fenitoin (PHT) krem (çalışma grubu) ve salin (kontrol grubu) 14 gün boyunca günde bir kez topikal olarak uygulanmıştır. 14 gün sonrasında sıçanlar sakrifiye edildikten sonra yapılan incelemede, PHT grubunda epitelyal rejenerasyon, fibroblast sayısı, kollajen yoğunluğu, vaskülarizasyon ve granülasyon dokusu miktarı ve NSP'lerin makroskopik kapanma oranı salin grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Epitel dejenerasyonu, akut inflamatuvar hücre sayısı, eozinofil sayısı, dev hücre sayısı, burun kıkırdağının dejenerasyonu ve rejenerasyonunda anlamlı fark saptanmamıştır (142).

Çelik ve arkadaşlarının çalışmasında 36 beyaz Yeni Zelanda tavşanının nazal septumunda 0,7 x 0,7 cm boyutlarında perforasyon oluşturulmuştur. Birinci grup olan kontrol grubuna herhangi bir ek müdahale yapılmamıştır. NSP bölgesinde sırasıyla ikinci, üçüncü ve dördüncü gruplar için hyaluronik asit (HA), trombosit zengin fibrin (PRF) ve HA + PRF kullanılmış ve 40 gün sonra makroskopik ve histopatolojik değerlendirmeler yapılmıştır. Birinci grupta tavşanların NSP'lerinin hiçbirinde kapanma gözlenmemiştir. İkinci grupta 6 tavşanda (%66.7), üçüncü grupta 6 tavşanda (%66.7), dördüncü grupta 7 tavşanda (%77.8) nazal septal perforasyonda tam kapanma gözlenmiştir. Grup 1'e göre perforasyonun %50 dan fazla kapanma oranı grup 2, 3, 4'te anlamlı derecede yüksek bulunmuş olup bu 3 grup kendi arasında değerlendirildiğinde anlamlı fark gözlenmemiştir. Tamamen kapanma açısından ise gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Gruplara göre inflamasyon derecesi, granülasyon dokusu, postoperatif sekresyon ve epitelizasyon görülme oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir. Grup 2, 3, 4'te fibrozis görülme oranı grup 1'e göre

istatistiksel açıdan daha yüksek bulunmuştur. Grup 2 ve grup 4'te yabancı cisim reaksiyonunun grup 1 ve grup 3'e göre istatistiksel açıdan daha yüksek olduğu bildirilmiştir (143).

Çengel ve arkadaşlarının 21 Yeni Zelanda tavşanı üzerinde yaptığı deneysel çalışmada nazal septal perforasyonunda karvakrolun yara yeri iyileşmesi üzerindeki etkinliği araştırılmıştır. Hayvanlar 3 gruba ayrılmış olup tüm hayvanlarda 5 mm nazal septal perforasyon oluşturulmuştur. 14 gün boyunca 1. gruba karvakrol ve zeytinyağı, 2. gruba ise sadece zeytinyağı emdirilmiş iki taraflı jelatin süngerler yerleştirilmiştir. 3. Grup olan kontrol grubunda sadece perforasyon oluşturulmuştur. Hayvanlar sakrifiye edildikten sonra yapılan makroskopik ve histopatolojik değerlendirmede, karvakrol grubundaki septum perforasyonu kapanma oranı diğer gruplarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Kıkırdak rejenerasyonu, bağ dokusu yoğunluğu ve Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) immünoreaktivitesi, karvakrol grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (144).

Yara iyileşmesi; hemostaz ve inflamasyon, proliferasyon ve maturasyon fazı olmak üzere birbirini takip eden üç aşamadan oluşmaktadır. Bu aşamaları etkileyen faktörler yara iyileşmesinin hızlanmasına ya da yavaşlamasına sebep olabilir. Dokunun beslenmesinin bozulması ve inflamasyona bağlı gelişen doku harabiyeti, oksidatif stres iyileşmeyi bozan esas faktörlerdir.

İlk faz olan hemostaz ve inflamasyon fazı vasküler hasara bağlı olarak meydana gelen kanamaya fibrin ve trombositler oluşmuş kan pıhtısı tıkaç ile başarılı hemostaz yanıtı verilmesidir (64). Pıhtı içindeki trombositler büyüme faktörlerini (PDGF gibi) salgılar ayrıca inflamatuvar hücrelerden fibroblastların migrasyonunu sağlayan proinflamatuvar sitokinleri (IL-1 β , TNF- α ve interferon- γ) salgılatır.

Proliferasyon fazı 2. Günden itibaren başlar ve inflamasyon fazıyla örtüşür. Bu fazda zamanla aktif iltihabi hücre sayısı azalırken kronik iltihabi hücre sayısı artar. Fibroblast ve makrofaj yoğunluğunda artış, granülasyon dokusu oluşumu ve endotelial hücrelerden yeni kapiller oluşumuyla beraber anjiogeneziste artma olur. Epitelizasyon tamamlandıktan sonra skar dokusu oluşmasıyla beraber maturasyon evresine geçilmiş olunur.

Yaranın makroskopik gözlemi, büyük morfolojik gözlemi, yara iyileşme etkinliğinin erken bir prediktörüdür. Bu gözlemde iyileşme için geçen süre, yara kontraksiyonu ve yara kapanması yer alır. İnsanlarda 4 haftada yaranın %53'lük kapanma oranının olması 12 haftada

iyileşeceğini gösterir (145). 4 haftada yara yerinin %50'den az iyileşmiş olması ise yaranın komplike ve kronik yara olabileceğini düşündürür (146).

Yara iyileşmesinin medikal tedavileri modern ve geleneksel olarak ikiye ayrılarak incelenebilir. Geleneksel yöntemler alternatif veya tamamlayıcı tedavi olarak bilinmekle birlikte bitkisel ürünler, hayvansal ürünler, canlı organizmalar ve gümüş pansuman tedavilerini içermektedir. Geleneksel temelli bitkisel ürünler, günümüzde modern tedavilerin kullanımının kısıtlı kaldığı ya da kullanılmadığı cilt tedavilerinde en güçlü alternatif olarak görülmektedir. Modern tedavilerin kullanımının kısıtlanmasına yüksek maliyet, uzun üretim süreci ve bakteri direncine karşı duyarlılık gibi durumlar neden olmaktadır. Fakat en güçlü alternatif olarak görülen bitkisel ürünlerin mevcut modern tedavi ve hücrel tedavilerin yerini kalıcı olarak alabilmesi pek mümkün görülmemekle birlikte kombinasyon tedavilerinin daha faydalı olabileceği öngörülmektedir. Yara iyileşmesinin tedavisi sırasında antibiyotik rezistanslı bakteri kontaminasyonu gelişimi ve yüksek maliyetler nedeniyle nigella sativa gibi antibakteriyel, antimikrobiyal etkili yara iyileşmesini hızlandıran ajanların kullanımı önerilmektedir (147).

Nigella Sativa antioksidan, antiinflamatuvar, immunmodülatör, antihistaminik, antimikrobiyal özellikleri kanıtlanmış olan ve son yapılan çalışmalarda yara iyileşmesi üzerine pozitif etkileri olduğu gösterilen Doğu Akdeniz, Kuzey Afrika, Hint alt kıtası ve Güneybatı Asya'nın geniş bir bölgesine özgü bir bitkidir. Özellikle Orta Doğu ve Asya'da geleneksel tedavi yöntemi olarak birçok rahatsızlıkta kullanılmaktadır. Esas etken maddesi Timokinon'dur.

Turhan ve ark.larının sıçanlar üzerinde yaptıkları deneysel hayvan modelinde oluşturdukları 1 cm²'lik yara alalına emilebilir oksitlenmiş rejenere selüloz yerleştirildikten sonra sıçanlar 4 gruba ayrılmış ve salin, nigella sativa, gümüş nanopartikülleri ve gümüş nanopartikülleri ile nigella sativa kombinasyonunun yara yeri iyileşmesi üzerine etkilerini kıyaslamışlardır. Nigella sativa ile gümüş nanopartikül kombinasyon tedavisinin yara iyileşmesini hızlandırdığı, kollajen yoğunluğunu arttırdığı ve daha az skar oluşumu sağladığı gösterilmiştir (148). Ayrıca, lazer kullanılarak yapılan modern temelli bir tedavinin, çörek otuna kıyasla daha etkili olduğu fakat her iki yöntemin de kontrol grubuna göre inflamatuvar fazı kısalttığı, proliferasyon fazında fibroblast sayısında ve kollajen yoğunluğunda artış sağladığı saptanmıştır (147). Bu nedenle modern tedavilerin bitkisel ürünlerle kombinasyonu yara iyileşme sürecinde sinerjistik etki sağlayabilir.

Topikal yanık yaralarında altın standart medikal tedavi gümüş sülfadiazindir. Selçuk ve ark.ları gümüş sülfadiazin ve timokinonun etkinliğini araştırmış. Timokinonun topikal, intraperitoneal ve her iki tedavinin kombinasyonu uygulanmasında intraperitoneal yolun altın standart gümüş sülfadiazin ile benzer etki oluşturduğu, topikal uygulamalarda ise, intraperitoneal uygulama eşlik etsin veya etmesin, gümüş sülfadiazinden daha etkili bulunduğu bildirilmiştir (149). Biz de çalışmamızda yara yeri iyileşmesi açısından topikal kullanımda etkinliğinin gösterilmesi nedeniyle oluşturduğumuz deneysel nazal septal perforasyonda nigella sativayı topikal olarak kullanmayı tercih ettik.

Fonoforez, topikal kremlerin transdermal absorpsiyonunu arttırmak için terapötik ultrason kullanılması işlemidir (150). Elgohary ve ark.ları kimyasal yanık yaralarında çeşitli ultrason modları veya fonoforez uygulamasıyla nigella sativa yağı ile geleneksel Çin bitkisi olan nemli yanık merheminin (MEBO) etkinliğini araştırmıştır. Çalışmada titreşimli fonoforez ile nigella sativa yağı uygulamasının diğer tedavi gruplarına kıyasla yara alanında anlamlı olarak azalma sağladığı gösterilmiştir (151).

Eksizyonel yara açısından Han ve ark.ları yaptıkları çalışmada sarı kantaron yağı ile çörek otunu karşılaştırmışlardır (152). Sarı kantaron yağı Hypericum perforatum olarak da bilinen antiinflamatuvar etkili geleneksel bir Çin bitkisidir (153). Yapılan çalışmada çörek otu yağı ile kontrol grubu arasında yara yerinde küçülme ve daha yüksek yara kontraksiyonu açısından anlamlı fark saptanırken, sarı kantaron yağı ile arasında anlamlı fark saptanamamıştır (152).

Javadi ve ark.ları yaptıkları çalışmada nigella sativa ve bal uygulamasını fenitoin ile karşılaştırmışlardır (154). Fenitoin yara yeri iyileşmesinde etkili olduğu bilinen antikonvulzan etkili bir ajandır (142,155). Javadi ve ark.larının yaptığı çalışmada nekrotik yara yerinde 20 günlük tedavinin sonrasında bal ve nigella sativa kombinasyonunun kullanıldığı grupta, fenitoin, sadece bal ve sadece nigella sativaya göre anlamlı derecede daha küçük nekrotik yara yeri olduğu gösterilmiştir (154).

Kumandaş ve ark.larının nigella sativanın eksizyonel yaralarda kullanımıyla ilgili yaptıkları çalışmada, nigella sativa ile gümüş çinko krem karşılaştırılmıştır (156). Gümüş iyonlu materyaller bakterilerin hücre duvar yapısını bozarak bakteri kolonizasyonunu etkili bir şekilde önler (157). Kumandaş ve ark.ları yaptıkları bu çalışmada her iki yöntemde de yara yeri kapanma hızının yavaş olduğunu fakat nigella sativanın gümüş çinkolu kreme göre daha yavaş olduğunu bildirmişlerdir (156).

Kronik gecikmiş yaralarda nigella sativa veya etken madde timokinonun etkinliği alloksan ile indüklenen veya streptozotosin ile indüklenen diyabetik sıçanlarda araştırılmıştır. 2017’de Yusmin ve Ahmad alloksan ile indüklenen diyabetik yaralarda timokinon içeren vazelinin etkinliğini araştırmışlardır. Büyük morfolojik gözlemde timokinon etkinliğinin yara kontraksiyonunun, 3.günde kontrol grubuna göre daha fazla olduğu ama 7. ve 14. günlerde kontrol grubuna göre önemli ölçüde daha az olduğu gösterilmiştir (158). Bu durum timokinonun yara yeri iyileşmesinin erken fazında etkili olduğunu düşündürmektedir.

Sari ve ark.larının 2018’de nigella sativa yağıının yaralardaki etkinliğini alloksan ile indüklenen diyabetik yaralarda aloe vera ile kıyaslamışlardır. 7 günlük tedavide aloe vera, kontrol grubuna göre yara yerinde anlamlı küçölme sağlarken nigella sativa kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ihmal edilebilir bir etkiye sahip olduğu saptanmıştır (159). Bu sonuç Nourbar ve ark.larının streptozotosin ile indüklenen diyabetik sıçanlarda yaptıkları ve nigella sativa ekstratının bütün tedavi günlerinde yara iyileşme hızının en hızlı tedavi yöntemi olarak bulunduğu çalışma ile tezatlık göstermektedir (160). Bu zıt sonuçlar, streptozotosin ve alloksan ile indüklenen diyabetik sıçanlarda beta hücre ölümünün farklı mekanizmalarından kaynaklanıyor olabilir. Etkileri için daha fazla çalışma kesinlikle gerekmektedir (161).

Sonuç olarak nigella sativa veya timokinon ile yapılan tedavilerde makroskobik iyileşmenin kontrol grubuna göre daha hızlı olduğu ve bu nedenle yanık ve eksizyonel yaralarda kullanımının güvenli olduğu düşünülmektedir. Fakat diyabetik yaralardaki sonuçlar bu kadar olumlu gözükmemektedir (147).

Mikroskobik bulgular, yara iyileşmesini yönetiminde çok önemli bir yer tutmaktadır. Mikroskobik incelemede yara iyileşme sürecinde görölen anjiyogenez, inflamasyon, fibroplazi, granölasyon dokusu, epitelizasyon ve dejenerasyon değerlendirilmektedir (162).

Yaman ve ark.ları nigella sativa yağıının yanık yara tedavisinde kontrol grubu ve gümüş sülfadiazine göre granölasyon dokusu oluşumu ve epitelizasyon açısından daha iyi sonuçlara sahip olduğunu göstermiştir (163). Selçuk ve ark.ları makroskobik pozitif etkilere mikroskobik bulguların da eşlik ettiğini bildirmişlerdir (149). Bir başka çalışmada nigella sativanın eksizyonel yaraya etkisine bakıldığında tavşan modelinde pozitif etkili olduğu belirtilmiştir. %1 povidin antiseptik tedaviyle kıyaslandığında Nigella sativanın daha fazla anjiyogenez, fibroblast proliferasyonu ve kollajen sentezi sağladığı gösterilmiştir (145).

Kumandaş ve ark.ları eksizyonel yaralarda nigella sativa ve gümüş çinko kremlerin kontrol grubuna göre daha yavaş kapandığını görmüşlerdir. Bununla birlikte nigella sativa

yağının iyileşmeye etkisi incelendiğinde düşük vaskülarizasyon ve inflamasyona sahip grup iken epitelizasyonun en fazla olduğu grup olarak bulunmuştur (156).

Diyabetik yaralara bakıldığında Sari ve ark.larının çalışmasında yara yerinde nigella sativanın olumlu etkisi bildirilmiştir. Nigella sativa ile tedavi edilen grupta kontrol grubuna göre polimorfonukleer lökosit infiltrasyonunun ve inflamasyonun daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca 7.günde fibroblast infiltrasyonunun ve epitelizasyonun daha fazla olduğu görülmüştür (159). Bu sonuç Nourbar ve ark.larının bulduğu nigella sativa tedavisi alan grubun daha fazla epidermal kalınlık, kollajen dokusu ve fibroblast infiltrasyonu sonucu ile paralellik göstermektedir (160). Fakat Yusmin ve Ahmad'ın timokinon ile tedavi edilen grupta 14.günde daha fazla inflamasyon olduğu ve fibroblast infiltrasyonunun daha düşük olduğu sonucu ile farklılık göstermektedir (158).

Bununla birlikte mikroskobik olarak nigella sativa ve timokinonun yanı sıra altın standart tedavi yönteminden daha etkili olduğu ve eksizyonel yaralarda yara iyileşmesine katkıda bulunduğu ispat edilmiştir. Diyabetik yaralarda etkisine bakıldığında ise anjiogenezin yetersiz olması, dolaşımın bozulması, yara yeri enfeksiyonu, nöropati ile hastanın ileri yaşı, immobil olması, hijyen eksikliği ve obezite varlığı gibi multifaktöriyel nedenlerden dolayı yara iyileşme sürecinin yavaşlamış olabileceği düşünülebilir.

Oksidatif stres, hücrel metabolizma sırasında oluşan hidroksil radikali, süperoksit radikali ve hidrojen peroksit gibi reaktif oksijen türlerinin artışı (ROS) ile onları detoksifiye eden, antioksidanların yetersizliği sonucu oksidatif dengenin bozulması olarak tanımlanır (164). Oksidatif stres durumu, Total Antioksidan Düzeyi (TAD) ile Total Oksidatif Stres Düzey (TOS) arasındaki farkın ölçülmesi ile bulunabilir (165). Oksidatif stres markerı malondialdehid (MDA) iken antioksidan markerlar glutatyon (GSH), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx) ve süperoksit dismutaz (SOD) olarak bilinmektedir. Total Oksidatif Stres düzeyindeki artış veya Total Antioksidan Düzeyindeki azalış durumlarında oksidatif stres yükü artmaktadır ve bu durum yara iyileşmesini geciktirmektedir.

Yara yeri iyileşmesinde nigella sativa ile biyokimyasal belirteçlerin ilgilendiği çalışmalarda yüksek TAD, düşük TOS'u sağlayarak antioksidan etkilerinin olduğu ortaya koyulmaktadır. MDA'da önemli ölçüde azalma sağlanırken antioksidan markerların (GPx, GSH, SOD, CAT) düzeyleri önemli ölçüde artar. Böylece nigella sativa veya timokinonun oksidatif stresi azaltmada gümüş-çinko, sülfadiazin ve sarı kantaron yağına göre daha etkili olduğu bildirilmiştir (149,152,156).

Yanık hasarı yara yerinde oksidatif stres artışı ile ilişkilidir (166). Antioksidan kullanımı yanık mortalitesini önemli ölçüde azaltır (166,167). Bunlarla birlikte nigella sativa veya timokinon yara iyileşme hızını arttıran bir antioksidan ajan olarak değerlendirilmektedir.

Nigella sativanın rinoloji alanında kullanımına bakıldığında oral ve topikal uygulamalarının alerjik rinit, sinüzit, nazal mukozit, olfaktor sistem üzerindeki etkilerine yönelik yapılan çeşitli çalışmalar bulunmaktadır.

Çanakçı ve arkadaşları yaptıkları çalışmada radyoterapinin (RT) sıçanlarda nazal mukoza üzerindeki etkisini göstermeyi ve akut radyasyona bağlı nazal mukozit tedavisinde çörek otu yağının topikal uygulamasının radyoprotektif etkilerini değerlendirmeyi amaçlamışlardır. Grup başına 6 hayvan olmak üzere toplam 18 sıçan rastgele 3 gruba ayrıldıktan sonra, Grup 1'deki sıçanlara sham radyasyonundan sonra burun boşluğuna topikal olarak 0.05 ml damla salin uygulanmış. Grup 2'ye, radyasyondan sonra aynı dozda salin uygulanmış. Grup 3'e ise ışınlamadan sonra 0.05 ml damla nigella sativa yağı uygulanmıştır. 14 gün sonra sıçanlar sakrifiye edilip histolojik inceleme yapılmıştır. Grup 2'de, düşük dereceli inflamatuvar hücre infiltrasyonu insidansı grup 1'den önemli ölçüde daha yüksek bulunmuş fakat Grup 1 ve grup 3 arasında anlamlı bir fark bulunmamış. NS alan 3. grupta salin alan 2. Gruba kıyasla inflamatuvar hücre infiltrasyonunda azalma olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamış. RT + NS grubunda, RT +salin grubuna kıyasla vasküler dilatasyon oranında azalma görülmüş ancak tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamış. Grup 2'de (RT + salin) düşük dereceli yüzeysel erozyon gözlenmiş ve Grup 1'den ve Grup 3'ten istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmuş. Grup 1 ve Grup 3 arasında anlamlı fark saptanmamış. Grup 2'de yüksek dereceli eksüda oranı, Grup 1'den önemli ölçüde daha yüksek olduğu bildirilmiş. RT + NS grubunda, RT+ salin grubuna göre eksüda oranında azalma olmasına rağmen, diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiş. Tüm parametreler arasında Grup 2 ile Grup 3 arasındaki istatistiksel olarak anlamlı tek fark “yüzeysel erozyon” olarak saptanmıştır. Bu çalışmada, NS'nin nazal mukozaya topikal olarak uygulanmasının RT'ye bağlı nazal mukozitin yüzeysel erozyonunun önlenmesinde etkili olduğu gösterilmiştir (12).

Eltony ve Elgayar'ın nigella sativanın koku alma sisteminin yaşlanması üzerindeki olası iyileştirme etkisini tespit etmek için, eşit olarak üç gruba ayrılan 15 dişi albino sıçan üzerinde yaptıkları çalışmada Grup I kontrol yetişkin grubu, Grup II kontrol yaşlı grubu ve Grup III nigella sativa ile tedavi edilen yaşlı deney grubu olmak üzere 3 gruba ayrılmış. Grup 3'e 2 ay boyunca 40 mg / kg / gün dozunda kapsüller içinde verilen nigella sativa oral olarak verilmiştir.

Çalışma sonunda yapılan değerlendirmede nigella sativa tedavisinin, olfaktor epitelin yapısını ve kalınlığını iyileştirdiği ve lipofusin otofloresansını azalttığı görülmüştür. Ayrıca, sitoplazmik bazofilide, lipofusin otofloresansında ve hem mitral hem de piramidal hücrelerde lipofusin pigmentinin ve nörofibriler yumaklarının birikimini azalttığı gösterilmiştir. Bu gözlemler, NS kullanımının, yaşlanmayla bağlantılı olarak meydana gelen periferik ve merkezi ana koku alma organlarının yapısal değişikliklerini iyileştirmede değerli olabileceğini düşündürmektedir (5).

Oysu ve arkadaşları nigella sativa yağının topikal uygulamasının yaşlı hastaların nazal semptomlarının üzerindeki etkileri araştırmayı amaçlamışlardır. 42 geriatric hasta, 2 hafta nigella sativa yağı (NSO) ve ardından 2 hafta izotonik sodyum klorür çözeltisi (ISCS) ya da ters sırada aynı muameleyi almak üzere rastgele ayrıldıktan sonra tedavi periyotları arasında 3 haftalık bir arınma periyodu olmak üzere hem NSO hem de ISCS, her bir burun deliğine günde 3 kez üç puf ile uygulanmıştır. Semptomların tek tek analizi, NSO kullanımıyla ISCS'ye kıyasla kuruluk, tıkanma ve kabuklanmanın anlamlı bir şekilde azaldığını ortaya çıkarmıştır. NSO ve ISCS'nin burun yanması ve kaşıntı üzerine etkisi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterilememiştir. Tedavi dönemlerinin hiçbirinde mukosilyer klirenste değişiklik olmamıştır (15).

Nikakhlagh ve arkadaşlarının çalışmasında alerjik rinit semptomları olan hastalarda Nigella sativanın antiinflamatuvar etkileri ve inflamatuvar faktörler üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Alerjik riniti olan 66 hasta, vaka ve plasebo olarak iki gruba ayrılmıştır. Yaş, cinsiyet, burun tıkanıklığı, burun akıntısı, burun kaşıntısı ve hapşırma atakları gibi hastalığın özellikleri değerlendirilmiş ve çalışmanın başlangıcından, yani 0. günden, çalışmanın sonuna kadar, yani 30. güne kadar, bir gözlemci semptom şiddeti anketini doldurmuştur. Sonuçlar, nigella sativanın ilk 2 hafta (15. gün) nazal mukozal tıkanıklık, nazal kaşıntı, burun akıntısı, hapşırma atakları, konka hipertrofisi ve mukoza solgunluğunu azaltabildiğini göstermiştir (14).

Alsamarai ve arkadaşlarının çalışmasındaki amaç nigella sativa ekstresinin alerjik rinit tedavi yaklaşımı olarak terapötik etkinliğini değerlendirmek olup çalışmaya 19 hafif semptomlu, 28 orta semptomlu ve 21 şiddetli semptomlu hasta olmak üzere toplam 68 alerjik rinit (AR) hastası dahil edilmiştir. Her grup, aktif ve kontrol alt gruplarına ayrıldıktan sonra 6 hafta boyunca burun damlası şeklinde aktif gruptaki bireylere nigella sativa yağı, kontrol grubu bireylerine ise sıradan gıda yağı verilmiştir. 6 haftalık tedavi sürecinden sonra, hafif aktif gruptaki hastaların %100'ü semptomsuz hale gelmiş; orta derecede aktif grupta ise %68.7'i

semptomsuz hale gelmiş ve % 25'inin semptomları azalmış; şiddetli aktif grupta ise % 58.3'i semptomsuz hale gelmiş ve % 25'inin semptomları azalmış. Ek olarak, aktif gruptaki toplam hastaların %92.1'i semptomlarında iyileşme göstermiştir veya semptomsuz hale gelmiştir, buna karşılık gelen değer kontrol grubunda % 30.1 olarak saptanmıştır. Topikal kullanımla 6 haftalık tedavinin sonunda, aktif grupta alerjen maruziyetinin tolere edilebilirliğindeki iyileşme, aynı zamanda %20 olan kontrol grubuna kıyasla anlamlı bulunmuştur (6).

Yoruk ve arkadaşları deneysel bakteriyel rinosinüzit tedavisinde nigella sativa ve sefalekssin etkisini araştırmışlardır. Bakteriyel rinosinüzit, Staphylococcus aureus ile indüklendikten sonra, tavşanlar beş gruba ayrılmış; kontrol (n = 6), NS 50 mg / kg / gün (n = 6), NS 100 mg / kg / gün (n = 6), NS 200 mg / kg / gün (n = 6) ve sefalekssin 20 mg / kg / gün (n = 6) grupları. Nigella sativa 7 gün süreyle oral olarak verilmiş olup kontrol grubuna aynı süre boyunca aynı hacimde normal salin (%0.9 NaCl) verilmiştir. Tedavi süresinden sonra sinüs mukozası örnekleri stereolojik ve histopatolojik yöntemlerle değerlendirildiğinde salinle tedavi edilen tavşanlarda şiddetli bir akut enflamatuvar süreç ortaya çıktığı, fakat sefalekssin grubu, nigella sativa 100 mg / kg / gün ve nigella sativa 200 mg / kg / gün gruplarında sadece hafif inflamasyon tespit edildiği görülmüştür. Salin grubunda artmış NO seviyesi, tüm tedavi gruplarında önemli ölçüde azalmış olup bu durum nigella sativanın, doza bağlı bir şekilde NO seviyelerini düşürerek rinosinüzitin histopatolojik değişikliklerini önleyebileceğini ve sinüzit tedavisinde kullanılabileceğini düşündürmüştür (7).

Rezaeian ve ark.larının randomize klinik araştırmasında, nazal polipsiz kronik sinüziti olan hafif ile orta şiddette 65 hasta dahil etme kriterlerine göre kaydedilmiştir. Hastalar rastgele 2 paralel gruba ayrılmıştır: müdahale ve plasebo grupları. Müdahale grubundaki hastalarda günde 2 puf nigella sativa burun spreyi (1 g / gün NS) ve plasebo grubunda 2 puf / gün sodyum klorür spreyi kullanılmıştır. Lund – McKay, Lund Kennedy ve Sino-Nazal Sonuç Testi-22 skorları, 8 haftalık tedavilerden sonra her iki grup için değerlendirildiğinde bu puanların her iki grupta da önemli ölçüde azaldığı, bununla birlikte, bu skorların müdahale grubunda plasebo grubuna kıyasla önemli ölçüde daha düşük olduğu görülmüştür. Nigella sativa burun spreyi kullanımının nazal polipsiz kronik sinüzitli hastalarda hiçbir yan etkisi olmaksızın semptom giderici etkiye sahip olduğu sonucuna ulaşılmıştır (13).

Çalışmamızda nigella sativanın dozunu ayarlarken toksikoloji çalışma bulunmadığı için daha önceki çalışmaları göz önünde bulundurarak topikal kullanımda 0.5 ml (15.61 mg/ml timokinon) kullanmayı uygun gördük (12,13,15).

Çalışmamızda makroskobik değerlendirmede ilaç etken grupta bulunan 6 tavşandan 5'inde perforasyonun tamamen kapandığı 1'inin ise kısmen kapandığı gözlemlendi. Kontrol grubunda 4 tavşanda perforasyonun tamamen kapandığı 2'sinin ise değişmediği, sham grubunda ise 1 tavşanda perforasyon boyutunun arttığı, 3 tavşanda değişmediği, 1 tavşanda kısmen kapanma, 1 tavşanda ise tamamen kapanma olduğu gözlemlenmiştir. İlaç etken grup ile sham grubu arasında defektin makroskobik kapanma oranı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik saptanmıştır ($p=0.041$). Kontrol grubu ile ilaç etken grubu arasında defektin makroskobik kapanma oranları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p>0.05$).

Septumdaki perforasyon defektinin makroskobik kapanma oranı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemesine rağmen nigella sativa grubunun kapanma oranının fazla olması, yara yeri iyileşmesi üzerine olumlu etkisi ile ilişkilendirilebilir. Yara iyileşmesinde tüm parametrelerin gözlenmesi ve değerlendirilebilmesi için medikal ajan tatbikinin 14.gününde biyopsiler alınmıştır. Bazı değerlerin nigella sativanın iyileşmeyi artırıcı özelliğini karşılayamaması bundan kaynaklanmış olabilir.

Makroskobik değerlendirmede sham grubunun takiplerinde bir tavşanda perforasyon boyutunda artış görülmüş fakat kontrol ve ilaç etken grupta perforasyon boyutunda artış görülmemiştir. Bu durum bize topikal uygulamaların yara kapanmasına pozitif etki sağladığını ve cerrahi tedavilere ek olarak uygulanmasının perforasyon tedavisine olumlu katkı sağlayabileceğini düşündürmüştür.

Çalışmamızda histopatolojik olarak epitel rejenerasyonu değerlendirildiğinde sham grubunda 2 tavşanda orta miktarda saptanırken 4 tavşanda hiç saptanmamıştır. Kontrol grubunda 1 tavşanda orta miktarda 1 tavşanda hafif miktarda mevcut olduğu, 4 tavşanda ise hiç görülmediği saptanmıştır. İlaç etken grupta ise 2 tavşanda orta miktarda 3 tavşanda hafif miktarda görülürken 1 tavşanda hiç görülmemiştir. Epitel rejenerasyonu açısından kontrol grubu ile ilaç etken grubu ve sham grubu ile ilaç etken grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p>0.05$). Fakat ilaç etken grupta epitel rejenerasyonunun daha çok ve yoğun görülmüş olması nigella sativanın yara iyileşmesinin hızlanmasına olumlu etki sağladığı ve bu durumun yara iyileşmesinin proliferatif fazındaki etkilerinden kaynaklanmış olabileceğini düşündürmüştür. İlaç dozunun tekrar değerlendirilmesi veya hayvan sayısının daha yüksek tutulması ile çalışmalar yapılması durumunda olumlu sonuç alınabileceği görüşündeyiz.

Her 3 grup anjiogenez açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. İlaç etken grupta anjiogenez 3 tavşanda orta miktarda, 2 tavşanda az miktarda görülmüş iken 1 tavşanda hiç görülmemiştir. Kontrol grubunda 1 tavşanda orta miktarda, 4 tavşanda az miktarda gelişmiş, 1 tavşanda ise hiç gelişmemiştir. Sham grubundaki her tavşanda ise anjiogenez az miktarda saptanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı saptanmamasına rağmen ilaç etken gruptaki tavşanlarda oransal olarak anjiogenezin daha fazla gelişmiş olması, yara iyileşmesi üzerine olumlu etkisi olduğunu düşündürmektedir. Yine de kullanılan hayvan sayısının artırılması ile daha anlamlı sonuçlar alınabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızdaki deneklerin hiçbirinde enfeksiyon bulgusu saptanmamıştır. Gruplar arasında dev hücre varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. ($p>0,05$). Dev hücre varlığı lokal ajanlara karşı gelişebilen yanıtı göstermektedir. Bu nedenle nigella sativaya karşı reaksiyon gelişmediğini ve güvenle kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Literatürü taradığımızda nigella sativanın yara iyileşmesini olumlu yönde etkilemesi hakkında birçok çalışmayla karşılaştık fakat nazal septum mukozasında yara iyileşmesi üzerine etkisini gösteren çalışmaya rastlamadık. Bu yönüyle çalışmamız gelecekteki yapılacak çalışmalar için yol gösterici olabilir. Çalışmamız hem nigella sativanın septum mukozasında yara iyileşmesi üzerine etkisini gösteren ilk çalışma olması, hem de intranazal olarak uygulanmasının yara iyileşmesi üzerine etkisini gösteren ilk çalışma olması önemine binaen intranazal uygulanan nigella sativanın, nazal septal perforasyon onarımına etkisinin araştırılacağı, denek sayısı artırılmış daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu görüşündeyiz.

Çalışmamızda histopatolojik açıdan diğer parametreler olan inflamatuvar hücre yoğunluğu, granülasyon dokusu miktarı, fibroblast varlığı, epitel dejenerasyonu, kartilaj rejenarasyonu ve dejenerasyonu, kollajen varlığı değerlendirmelerinde de kontrol grubu ile ilaç etken grubu arasında ve sham grubu ile ilaç etken grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

6.SONUÇ

Nigella Sativa yağının yara iyileşmesi üzerine gösterilmiş olan olumlu etkilerinin tavşan deney modelinde nazal septum perforasyonlarında etkinliğini göstermeyi amaçladık. Makroskobik kapanma oranında anlamlı sonucumuza ilaveten istatistiksel olarak anlamlı olmasa dahi anjiogenezin ve epitel rejenerasyonunun oransal olarak yüksek olduğunu gördük. Tedavisi zor ve esas tedavisi cerrahi olan nazal septum perforasyon hastalarının hayat kalitesini arttırmak ve şikayetlerini azaltmak için maliyeti düşük olan, kolayca elde edilip topikal uygulanabilen nigella sativanın septum perforasyonlarının kapanmasında veya küçültülmesinde yararlı olabileceği görüşündeyiz. Elde ettiğimiz bu verilerin daha fazla denek sayısı, daha uzun süreli takip ve dozun revizyonu ile yapılacak diğer çalışmalara öncü olabileceğini düşünmekteyiz.

7.KAYNAKLAR

1. Re M., Paolucci L., Romeo R., Mallardi V. Surgical treatment of nasal septal perforations. Our experience. *Acta otorhinolaryngologica Ital* 2006;26(2):102–9.
2. Kridel RW. Considerations in the Etiology, Treatment, and Repair of Septal Perforations. *Facial Plast Surg Clin North Am* 2004;26(2):102–109.
3. Shikowitz MJ. Vascularized Mucoperiosteal Pull Through Flap for Closure of Large Septal Perforation: A New Technique. *Laryngoscope* 2007;117(4):750–755.
4. Downs BW., Sauder HM. Septal Perforation. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537208/>.
5. Eltony SAM., Elgayar SAM. Histological Study On Effect Of Nigella Sativa On Aged Olfactory System Of Female Albino Rat. *Rom J Morphol Embryol* 2014;55(2):325–34.
6. Alsamarai A., Abdulsatar M., Alobaidi A. Evaluation of Topical Black Seed Oil in the Treatment of Allergic Rhinitis. *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry* 2014;13(1):75–82.
7. Yoruk O., Tatar A., Keles ON., Cakir A. The Value Of Nigella Sativa In The Treatment Of Experimentally Induced Rhinosinusitis. *Acta Otorhinolaryngologica Ital* 2017;37(1):32–37.
8. Hannan MA., Rahman MA., Sohag AAM., Uddin MJ., Dash R., Sikder MH., et al. Black Cumin (Nigella sativa L.): A Comprehensive Review on Phytochemistry, Health Benefits, Molecular Pharmacology, and Safety. *Nutrients* 2021;13(6):1784.
9. Mahboubi M. Natural therapeutic approach of Nigella sativa (Black seed) fixed oil in management of Sinusitis. *Integrative Medicine Research* 2018;7(1):27–32.
10. Salem ML. Immunomodulatory and therapeutic properties of the Nigella sativa L. seed. *International Immunopharmacology* 2005;5(13–14):1749–1770.
11. Kalus U., Pruss A., Bystron J., Jurecka M., Smekalova A., Lichius JJ., et al. Effect of Nigella sativa (black seed) on subjective feeling in patients with allergic diseases. *Phytotherapy Research* 2003;17(10):1209–1214.
12. Çanakci H., Yilmaz AAŞ., Canpolat MS., Şeneldir H., Kir G., Eriş AH., et al. Evaluation of the Effect of Topical Application of Nigella sativa on Acute Radiation-Induced Nasal Mucositis. *Journal of Craniofacial Surgery* 2018;29(3):e279–e282.
13. Rezaeian A., Amoushahi Khouzani S. Effect of Nigella sativa Nasal Spray on the Treatment of Chronic Rhinosinusitis Without a Nasal Polyp. *Allergy & Rhinology* 2018;9:215265671880005.
14. Nikakhlagh S., Rahim F., Aryani FHN., Syahpoush A., Brougerdnya MG., Saki N. Herbal treatment of allergic rhinitis: the use of Nigella sativa. *American Journal of Otolaryngology* 2011;32(5):402–407.
15. Oysu C., Tosun A., Yilmaz HB., Sahin-Yilmaz A., Korkmaz D., Karaaslan A. Topical Nigella Sativa for nasal symptoms in elderly. *Auris Nasus Larynx* 2014;41(3):269–272.
16. Shahani MY., Memon S., Shahani SB., Bano U., Arain SN. Effect of Nigella sativa extract oil on granulation tissue in cutaneous wound: an experimental study in a rabbit model. *Medical Forum Monthly* 2013;24(7):72–77.
17. Abu-Al-Basal MA. Influence of Nigella sativa Fixed Oil on Some Blood Parameters and Histopathology of Skin in Staphylococcal-Infected BALB/c Mice. *Pakistan Journal of Biological Sciences* 2011;14(23):1038–1046.
18. Sadler TW., Langman J. *Langmans Medical Embryology*, 11th Edition. 11th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2010.

19. Bailey BJ., Johnson JT., Newlands SD. Baş&Boyun Cerrahisi Otolarengoloji. 4th ed. Güneş Tıp Kitabevi; 2011.
20. Wackym AP., Snow JB. Ballenger's Otorhinolaryngology Head And Neck Surgery. People Medical Publishing House; 2016.
21. Koç C. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi. 3rd ed. Güneş Tıp Kitabevi; 2019.
22. Önerci M. Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi. (Midilli R, ed.). US Akademi; 2021.
23. Beeson WH. The nasal septum. Otolaryngol Clin North Am 1987;20(4):743–67.
24. Önerci M., Unal ÖF. Konka Hastalıkları ve Cerrahisi. Ankara: Matsa; 2001.
25. Ural A. Nazal Septumun Cerrahi Anatomisi. In: Onerci M., ed. Kulak Burun Boğaz Bas Boyun Cerrahisi'nde Güncel Yaklaşım. Vol 2.; 2006:9–12.
26. Haddad FS., Hubballa J., Zaytoun G., Haddad GF. Intracranial complications of submucous resection of the nasal septum. American Journal of Otolaryngology 1985;6(6):443–447.
27. Holt GR., Garner ET., McLarey D. Postoperative sequelae and complications of rhinoplasty. Otolaryngol Clin North Am 1987;20(4):853–76.
28. Huizing EH., de Groot JAM. Functional Reconstructive Nasal Surgery. 1st ed. Stuttgart: Thieme; 2011.
29. Schwab JA., Zenkel M. Filtration of Particulates in the Human Nose. Laryngoscope 1998;108(1):120–124.
30. Ridenour B. The Nasal Septum. In: Cummings C., Fredrickson JM., Harker LA., Krause CJ., Schuller DE., eds. Otolaryngology Head And Neck Surgery. Vol 15. 2nd ed. Mosby Year Book; 1993:588–589.
31. Ross MH., Pawlina W. Histoloji Konu Anlatımı ve Atlas. 6th ed. (Ross M.H., Pawlina W., eds.). Palme; 2014.
32. Ovalle W., Nahirney P. Netter's Essential Histology. 3rd ed. Elsevier; 2020.
33. Mescher AL. Junqueira Temel Histoloji Konu ve Atlas. 14th ed. McGraw-Hill; 2019.
34. McLaughlin CA., Chiasson RB. Laboratory Anatomy of the Rabbit. 3rd ed. Boston: McGraw-Hill; 1990.
35. Craigie EH. Bensley's Practical Anatomy of the Rabbit. University of Toronto; 1948.
36. Ducic Y., Hilger PA. Surgical Correction Of The Deviated Septum. Facial Plast Surg 1999;7(3):319–331.
37. Brain D. The Nasal Septum. In: Kerr AG Scott Browns Otolarynglogy. 4th ed. 1997;1–27.
38. Fettman N., Sanford T., Sindwani R. Surgical Management of the Deviated Septum: Techniques in Septoplasty. Otolaryngologic Clinics of North America 2009;42(2):241–252.
39. Pastorek NJ., Becker DG. Treating the Caudal Septal Deflection. Archives of Facial Plastic Surgery 2000;2(3):217–220.
40. Bloom JD., Kaplan SE., Bleier BS., Goldstein SA. Septoplasty Complications: Avoidance and Management. Otolaryngologic Clinics of North America 2009;42(3):463–481.
41. André RF., Lohuis PJ., Vuyk HD. Nasal septum perforation repair using differently designed, bilateral intranasal flaps, with nonopposing suture lines. Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery 2006;59(8):829–834.
42. Foda H., Magdy E. Combining Rhinoplasty with Septal Perforation Repair. Facial Plastic Surgery 2006;22(4):281–288.
43. Pereira C., Santamaría A., Langdon C., López-Chacón M., Hernández-Rodríguez J., Alobid I. Nasoseptal Perforation: from Etiology to Treatment. Current Allergy and Asthma Reports 2018;18(1):5.

44. Gold M., Boyack I., Caputo N., Pearlman A. Imaging prevalence of nasal septal perforation in an urban population. *Clinical Imaging* 2017;43:80–82.
45. Oberg D., Akerlund A., Johansson L., Bende M. Prevalence of nasal septal perforation: the Skövde population-based study. *Rhinology* 2003;41(2):72–5.
46. Sardana K., Goel K. Nasal septal ulceration. *Clinics in Dermatology* 2014;32(6):817–826.
47. Coleman JR., Strong EB. Management of nasal septal perforation. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery* 2000;8(1):58–62.
48. Baum ED., Boudousquie AC., Li S., Mirza N. Sarcoidosis with nasal obstruction and septal perforation. *Ear Nose Throat J* 1998;77(11):896–8, 900–2.
49. Døsen LK., Haye R. Nasal septal perforation 1981–2005: Changes in etiology, gender and size. *BMC Ear, Nose and Throat Disorders* 2007;7(1):1.
50. Fairbanks DNF. Nasal Septal Perforation Repair: 25-Year Experience with the Flap and Graft Technique. *The American Journal of Cosmetic Surgery* 1994;11(3):189–194.
51. Chmiel JF. Septal Perforations: Medical Aspects. *E-medicine*. 2003.
52. Watson D., Barkdull G. Surgical Management of the Septal Perforation. *Otolaryngologic Clinics of North America* 2009;42(3):483–493.
53. Friedman M., Ibrahim H., Ramakrishnan V. Inferior Turbinate Flap for Repair of Nasal Septal Perforation. *Laryngoscope* 2003;113(8):1425–1428.
54. Kim SW., Rhee CS. Nasal septal perforation repair. *Current Opinion in Otolaryngology & Head & Neck Surgery* 2012;20(1):58–65.
55. Vuyk HD., Versluis RJ. The inferior turbinate flap for closure of septal perforations. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1988;13(1):53–7.
56. Goh AY., Hussain SS. Different surgical treatments for nasal septal perforation and their outcomes. *J Laryngol Otol* 2007;121(5):419–26.
57. Woolford TJ., Jones NS. Repair of nasal septal perforations using local mucosal flaps and a composite cartilage graft. *J Laryngol Otol* 2001;115(1):22–5.
58. Tastan E., Aydogan F., Aydin E., Can IH., Demirci M., Uzunkulaoglu H., et al. Inferior turbinate composite graft for repair of nasal septal perforation. *Am J Rhinol Allergy* 26(3):237–42.
59. Ambro BT., Zimmerman J., Rosenthal M., Pribitkin EA. Nasal Septal Perforation Repair With Porcine Small Intestinal Submucosa. *Archives of Facial Plastic Surgery* 2003;5(6):528–529.
60. Teichgraeber JF., Russo RC. The Management of Septal Perforations. *Plastic and Reconstructive Surgery* 1993;91(2):229–235.
61. Fairbanks DN., Fairbanks GR. Nasal Septal Perforation: Prevention and Management. *Annals of Plastic Surgery* 1980;5(6):452–459.
62. Núñez-Fernández D., Vokurka J., Chrobok V. Bone and temporal fascia graft for the closure of septal perforation. *The Journal of Laryngology & Otology* 1998;112(12):1167–1171.
63. Bologna JB., Schaffer JV., Cerroni L. *Dermatology*. 4th ed. Elsevier; 2017.
64. Gurtner GC. *Plastic Surgery Principles*. 4th ed. Elsevier; 2017.
65. Brunicki FC., Andersen DK., Billiar TR., Dunn DL., Hunter JG., Kao LS., et al. *Schwartz Cerrahinin Temel İlkeleri*. 11th ed. McGraw-Hill; 2021.
66. Khan MA. Chemical composition and medicinal properties of *Nigella sativa* Linn. *Inflammopharmacology* 1999;7(1):15–35.

67. Jansen PCM. Spices, condiments and medical plants in Ethiopia: Their taxonomy and agricultural significance. Center for Agricultural Publishing and Documentation; 1981.
68. Hussein El-Tahir KED., Bakeet DM. The Black Seed *Nigella sativa* Linnaeus - A Mine for Multi Cures: A Plea for Urgent Clinical Evaluation of its Volatile Oil. *J Taibah Univ Med Sci* 2006;1(1):1–19.
69. Singh G., Marimuthu P., de Heluani CS., Catalan C. Chemical constituents and antimicrobial and antioxidant potentials of essential oil and acetone extract of *Nigella sativa* seeds. *Journal of the Science of Food and Agriculture* 2005;85(13):2297–2306.
70. Worthen DR., Ghosheh OA., Crooks PA. The in vitro anti-tumor activity of some crude and purified components of blackseed, *Nigella sativa* L. *Anticancer Res* 18(3A):1527–32.
71. Al-Ghamdi MS. The anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activity of *Nigella sativa*. *Journal of Ethnopharmacology* 2001;76(1):45–48.
72. Burits M., Bucar F. Antioxidant activity of *Nigella sativa* essential oil. *Phytotherapy Research* 2000;14(5):323–328.
73. Hosseinzadeh H., Parvardeh S., Asl MN., Sadeghnia HR., Ziaee T. Effect of thymoquinone and *Nigella sativa* seeds oil on lipid peroxidation level during global cerebral ischemia-reperfusion injury in rat hippocampus. *Phytomedicine* 2007;14(9):621–627.
74. Badary OA. Thymoquinone attenuates ifosfamide-induced Fanconi syndrome in rats and enhances its antitumor activity in mice. *Journal of Ethnopharmacology* 1999;67(2):135–142.
75. Swamy SMK., Tan BKH. Cytotoxic and immunopotentiating effects of ethanolic extract of *Nigella sativa* L. seeds. *Journal of Ethnopharmacology* 2000;70(1):1–7.
76. Meral I., Yener Z., Kahraman T., Mert N. Effect of *Nigella sativa* on Glucose Concentration, Lipid Peroxidation, Anti-Oxidant Defence System and Liver Damage in Experimentally-Induced Diabetic Rabbits. *Journal of Veterinary Medicine Series A* 2001;48(10):593–599.
77. El-Dakhakhny M., Barakat M., Abd El-Halim M., Aly SM. Effects of *Nigella sativa* oil on gastric secretion and ethanol induced ulcer in rats. *Journal of Ethnopharmacology* 2000;72(1–2):299–304.
78. al Bukhari S. Hadith 5687 Of The Book Of Medicine. Available at: <https://sunnah.com/bukhari/76> (accessed on 30 June 2020). Accessed June 30, 2020.
79. Tariq M. *Nigella Sativa* Seeds: Folklore Treatment in Modern Day Medicine. *Saudi Journal of Gastroenterology* 2008;14(3):105.
80. Basha LIA., Rashed MS., Aboul-Enein HY. TLC Assay of Thymoquinone in Black Seed Oil (*Nigella Sativa* Linn) and Identification of Dithymoquinone and Thymol. *Journal of Liquid Chromatography* 1995;18(1):105–115.
81. Kazemi M. Phytochemical Composition, Antioxidant, Anti-inflammatory and Antimicrobial Activity of *Nigella sativa* L. Essential Oil. *Journal of Essential Oil Bearing Plants* 2014;17(5):1002–1011.
82. Singh S., Das SS., Singh G., Schuff C., de Lampasona MP., Catalán CAN. Composition, In Vitro Antioxidant and Antimicrobial Activities of Essential Oil and Oleoresins Obtained from Black Cumin Seeds (*Nigella sativa*). *BioMed Research International* 2014;2014:1–10.
83. El-Gindy Y., Zeweil H., Zahran S., El-Rahman MA., Eisa F. Hematologic, lipid profile, immunity, and antioxidant status of growing rabbits fed black seed as natural antioxidants. *Tropical Animal Health and Production* 2020;52(3):999–1004.
84. Ismail N., Ismail M., Azmi NH., Abu Bakar MF., Basri H., Abdullah MA. Modulation of Hydrogen Peroxide-Induced Oxidative Stress in Human Neuronal Cells by Thymoquinone-Rich Fraction and Thymoquinone via Transcriptomic Regulation of Antioxidant and Apoptotic Signaling Genes. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2016;2016:1–15.

85. Cobourne-Duval MK., Taka E., Mendonca P., Bauer D., Soliman KFA. The Antioxidant Effects of Thymoquinone in Activated BV-2 Murine Microglial Cells. *Neurochemical Research* 2016;41(12):3227–3238.
86. Ardiana M., Pikir BS., Santoso A., Hermawan HO., Al-Farabi MJ. Effect of *Nigella sativa* Supplementation on Oxidative Stress and Antioxidant Parameters: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *The Scientific World Journal* 2020;2020:1–7.
87. Mahdavi R., Namazi N., Alizadeh M., Farajnia S. *Nigella sativa* oil with a calorie-restricted diet can improve biomarkers of systemic inflammation in obese women: A randomized double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Journal of Clinical Lipidology* 2016;10(5):1203–1211.
88. Bordoni L., Fedeli D., Nasuti C., Maggi F., Papa F., Wabitsch M., et al. Antioxidant and Anti-Inflammatory Properties of *Nigella sativa* Oil in Human Pre-Adipocytes. *Antioxidants* 2019;8(2):51.
89. Attia HN., Ibrahim FM., Maklad YA., Ahmed KA., Ramadan MF. Characterization of antiradical and anti-inflammatory activities of some cold pressed oils in carrageenan-induced rat model of acute inflammation. 2016. Available at: <http://derpharmachemica.com/archive.html>.
90. Hadi V., Kheirouri S., Alizadeh M., Khabbazi A., Hosseini H. Effects of *Nigella sativa* oil extract on inflammatory cytokine response and oxidative stress status in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Avicenna J Phytomed* 2016;6(1):34–43.
91. Aziz N., Son YJ., Cho J. Thymoquinone Suppresses IRF-3-Mediated Expression of Type I Interferons via Suppression of TBK1. *International Journal of Molecular Sciences* 2018;19(5):1355.
92. Saravanan P., Sheik NMM., Jaikumar K., Marimuthu S., John WW., Anand D. In vitro immunostimulation activity of *Nigella sativa* Linn. And *psoralea Corylifolia* Linn. seeds using a murine macrophage cell line. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research* 2017;10(3):329.
93. Hakim AS., Abouelhag HA., Abdou AM., Fouad EA., Khalaf DD. Assessment of immunomodulatory effects of black cumin seed (*Nigella sativa*) extract on macrophage activity in vitro. *International Journal of Veterinary Science* 2019;8(4):385–389.
94. Koshak AE., Yousif NM., Fiebich BL., Koshak EA., Heinrich M. Comparative Immunomodulatory Activity of *Nigella sativa* L. Preparations on Proinflammatory Mediators: A Focus on Asthma. *Frontiers in Pharmacology* 2018;9:1075.
95. Meles DK., Safitri E., Mustofa I., Susilowati S., Putri DKSC. Immunomodulatory Activity of Black Jinten Oil (*Nigella sativa*) as Macrophage Activator for *Salmonella typhimurium* Infected Rat. *Indian Veterinary Journal* 2020;97(1):12–14.
96. Eladl AH., Arafat N., El-Shafei RA., Farag VM., Saleh RM., Awadin WF. Comparative immune response and pathogenicity of the H9N2 avian influenza virus after administration of Immulant®, based on *Echinacea* and *Nigella sativa*, in stressed chickens. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases* 2019;65:165–175.
97. El-Shanshory M., Hablas NM., Aboonq MS., Fakhreldin AR., Attia M., Arafa W., et al. *Nigella sativa* improves anemia, enhances immunity and relieves iron overload-induced oxidative stress as a novel promising treatment in children having beta-thalassemia major. *Journal of Herbal Medicine* 2019;16:100245.
98. Kheirouri S., Hadi V., Alizadeh M. Immunomodulatory Effect of *Nigella sativa* Oil on T Lymphocytes in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Immunological Investigations* 2016;45(4):271–283.
99. Sapmaz HI., Sarsılmaz M., Gödekmerdan A., Ögetürk M., Taş U., Köse E. Effects of formaldehyde inhalation on humoral immunity and protective effect of *Nigella sativa* oil. *Toxicology and Industrial Health* 2016;32(9):1564–1569.

100. Büyüköztürk S., Gelincik A., Özşeker F., Genç S., Şavran FO., Kıran B., et al. *Nigella sativa* (black seed) oil does not affect the T-helper 1 and T-helper 2 type cytokine production from splenic mononuclear cells in allergen sensitized mice. *Journal of Ethnopharmacology* 2005;100(3):295–298.
101. Mansour M., Tornhamre S. Inhibition of 5-lipoxygenase and Leukotriene C Synthase in Human Blood Cells by Thymoquinone. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry* 2004;19(5):431–436.
102. el Gazzar M., el Mezayen R., Nicolls MR., Marecki JC., Dreskin SC. Downregulation of leukotriene biosynthesis by thymoquinone attenuates airway inflammation in a mouse model of allergic asthma. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects* 2006;1760(7):1088–1095.
103. Keyhanmanesh R., Pejman L., Omrani H., Mirzamohammadi Z., Shahbazfar AA. The effect of single dose of thymoquinone, the main constituents of *Nigella sativa*, in guinea pig model of asthma. *Bioimpacts* 2014;4(2):75–81.
104. Houghton P., Zarka R., de las Heras B., Hoult J. Fixed Oil of *Nigella sativa* and Derived Thymoquinone Inhibit Eicosanoid Generation in Leukocytes and Membrane Lipid Peroxidation. *Planta Medica* 1995;61(01):33–36.
105. Abdel-Aziz M., Abass A., Zalata K., Abd Al-Galel T., Allam U., Karrouf G. Effect of dexamethasone and *Nigella sativa* on inducible nitric oxide synthase in the lungs of a murine model of allergic Asthma. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2014;13(5):324–34.
106. Zaoui A., Cherrah Y., Mahassini N., Alaoui K., Amarouch H., Hassar M. Acute and chronic toxicity of *Nigella sativa* fixed oil. *Phytomedicine* 2002;9(1):69–74.
107. Koshak A., Koshak E., Heinrich M. Medicinal benefits of *Nigella sativa* in bronchial asthma: A literature review. *Saudi Pharmaceutical Journal* 2017;25(8):1130–1136.
108. Gholamnezhad Z., Shakeri F., Saadat S., Ghorani V., Boskabady MH. Clinical and experimental effects of *Nigella sativa* and its constituents on respiratory and allergic disorders. *Avicenna J Phytomed* 9(3):195–212.
109. Kanter M., Coskun O., Uysal H. The antioxidative and antihistaminic effect of *Nigella sativa* and its major constituent, thymoquinone on ethanol-induced gastric mucosal damage. *Archives of Toxicology* 2006;80(4):217–224.
110. Agarwal R., Kharya MD., Shrivastava R. Antimicrobial & anthelmintic activities of the essential oil of *Nigella sativa* Linn. *Indian J Exp Biol* 1979;17(11):1264–5.
111. El-Kamali HH., Ahmed AH., Mohammed AS., Yahia AAM., El-Tayeb IH., Ali AA. Antibacterial Properties Of Essential Oils From *Nigella Sativa* Seeds, *Cymbopogon Citratus* Leaves And *Pulicaria Undulata* Aerial Parts. *Fitoterapia* 1998;69(1):77–78.
112. Hanafy MSM., Hatem ME. Studies on the antimicrobial activity of *Nigella sativa* seed (black cumin). *Journal of Ethnopharmacology* 1991;34(2–3):275–278.
113. Forouzanfar F., Bazzaz BSF., Hosseinzadeh H. Black cumin (*Nigella sativa*) and its constituent (thymoquinone): a review on antimicrobial effects. *Iran J Basic Med Sci* 2014;17(12):929–38.
114. Darakhshan S., Bidmeshki Pour A., Hosseinzadeh Colagar A., Sisakhtnezhad S. Thymoquinone and its therapeutic potentials. *Pharmacological Research* 2015;95–96:138–158.
115. Morsi NM. Antimicrobial effect of crude extracts of *Nigella sativa* on multiple antibiotics-resistant bacteria. *Acta Microbiol Pol* 2000;49(1):63–74.
116. Salem ML., Hossain MS. Protective effect of black seed oil from *Nigella sativa* against murine cytomegalovirus infection. *International Journal of Immunopharmacology* 2000;22(9):729–740.
117. Umar S., Shah MAA., Munir MT., Yaqoob M., Fiaz M., Anjum S., et al. Synergistic effects of thymoquinone and curcumin on immune response and anti-viral activity against avian influenza virus (H9N2) in turkeys. *Poultry Science* 2016;95(7):1513–1520.

118. Mahmoudvand H., Sepahvand A., Jahanbakhsh S., Ezatpour B., Ayatollahi Mousavi SA. Evaluation of antifungal activities of the essential oil and various extracts of *Nigella sativa* and its main component, thymoquinone against pathogenic dermatophyte strains. *Journal de Mycologie Médicale* 2014;24(4):e155–e161.
119. Dera AA., Ahmad I., Rajagopalan P., Shahrani MA., Saif A., Alshahrani MY., et al. Synergistic efficacies of thymoquinone and standard antibiotics against multi-drug resistant isolates. *Saudi Medical Journal* 2021;42(2):196–204.
120. Morse J., Harris J., Owen S., Sowder J., Stephan S. Outcomes of Nasal Septal Perforation Repair Using Combined Temporoparietal Fascia Graft and Polydioxanone Plate Construct. *JAMA Facial Plastic Surgery* 2019;21(4):319–326.
121. Cavada MN., Orgain CA., Alvarado R., Sacks R., Harvey RJ. Septal Perforation Repair Utilizing an Anterior Ethmoidal Artery Flap and Collagen Matrix. *American Journal of Rhinology & Allergy* 2019;33(3):256–262.
122. Yücebaş K., Taşkın Ü., Oktay MF., Tansuker HD., Erdil M., Altınay S., et al. Polypropylene mesh for nasal septal perforation repair: an experimental study. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2017;274(1):261–266.
123. Hunter BG. Cartilage Sparing Septal Perforation Repair using Rotation Flaps and a Collagen Interposition Graft: A Case Series. *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology* 2021;130(7):745–751.
124. Cassano M. Endoscopic Repair of Nasal Septal Perforation with “Slide and Patch” Technique. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery* 2014;151(1):176–178.
125. Conrad DJ., Zhang H., Côté DWJ. Acellular Human Dermal Allograft as a Graft for Nasal Septal Perforation Reconstruction. *Plastic and Reconstructive Surgery* 2018;141(6):1517–1524.
126. Epprecht L., Schlegel C., Holzmann D., Soyka M., Kaufmann T. Closure of Nasal Septal Perforations with a Polydioxanone Plate and Temporoparietal Fascia in a Closed Approach. *American Journal of Rhinology & Allergy* 2017;31(3):190–195.
127. Mirzai S., Lee AH., Chi JJ. Nasal Septal Perforation Repair with an Inferior Turbinate Flap and Acellular Dermal Matrix. *The Surgery Journal* 2021;07(01):e26–e29.
128. Ozdilek A., Kilavuz AE., Serin GM. Endoscopic Repair of Nasal Septal Perforations With Fascia Lata. *Journal of Craniofacial Surgery* 2020;31(7):1906–1909.
129. Wang W., Vincent A., Shokri T., Hilger P., Ducic Y. Septal Perforation Repair Using Bilateral Rotational Flaps With Interposed Mastoid Periosteal Graft. *Laryngoscope* 2021;131(7):1497–1500.
130. Hanci D., Üstün O., Yilmazer AB., Göker AE., Kumral TL., Uyar Y. Costal Cartilage and Costal Perichondrium Sandwich Graft in Septal Perforation Repair. *J Craniofac Surg* 31(5):1327–1329.
131. Jeon EJ., Choi J., Lee JH., Kim SW., Nam IC., Park YS., et al. The Role of Temporalis Fascia for Free Mucosal Graft Survival in Small Nasal Septal Perforation Repair. *Journal of Craniofacial Surgery* 2014;25(2):e164–e166.
132. Lee JY., Lee SH., Kim SC., Koh YW., Lee SW. Usefulness of Autologous Cartilage and Fibrin Glue for the Prevention of Septal Perforation during Septal Surgery: A Preliminary Report. *Laryngoscope* 2006:934–937.
133. Park JH., Lee DJ., Seo MG., Kim HB., Kim SD., Cho KS. Efficacy of TnR Nasal Mesh for prevention of septal perforation during septoplasty. *Auris Nasus Larynx* 2022;49(3):401–406.
134. Chhabra N., Houser SM. Endonasal repair of septal perforations using a rotational mucosal flap and acellular dermal interposition graft. *International Forum of Allergy & Rhinology* 2012;2(5):392–396.

135. Sharma A., Janus J., Diggelmann HR., Hamilton GS. Healing Septal Perforations by Secondary Intention Using Acellular Dermis as a Bioscaffold. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology* 2015;124(6):425–429.
136. Kim SJ., Jung SY., Lee MJ., Bae JH., Kim HS. Porcine Tracheal Mucosa-Derived Decellularized Patch to Prevent Septal Perforation in a Rabbit Model. *American Journal of Rhinology & Allergy* 2021;35(4):417–425.
137. Yildirim G., Onar V., Sayin I., Onol SD., Aydin T. The Reconstruction of Nasal Septal Perforation with High Density Porous Polyethylene Covered with Fascia Lata: An Experimental Study on Rabbit Model. *Clinical and Experimental Otorhinolaryngology* 2011;4(3):137.
138. Martinez Neto EE., Dolci JEL. Nasal septal perforation closure with bacterial cellulose in rabbits. *Braz J Otorhinolaryngol* 76(4):442–9.
139. Choi KY., Cho SW., Choi JJ., Zhang YL., Kim DW., Han DH., et al. Healing of the nasal septal mucosa in an experimental rabbit model of mucosal injury. *World Journal of Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery* 2017;3(1):17–23.
140. Akçal A., Karsidag S., Ozkaya O., Sirvan SS., Sevim KZ., Kabukcuoglu F. Human Fingernail as Interpositional Graft Material in the Treatment of Nasal Septal Perforations. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2014;72(4):796–802.
141. Çakan D., Aydın S., Demir G., Başak K. The effect of curcumin on healing in an animal nasal septal perforation model. *Laryngoscope* 2019;129(10):e349-e354.
142. Çakan D., Uşaklıoğlu S. The effect of locally administered phenytoin on wound healing in an experimental nasal septal perforation animal model. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2022;279(7):3511–3517.
143. Celik S., Kilic O., Zenginkinet T., Tuysuz O., Kalcioğlu MT. The Effect of Platelet-Rich Fibrin and Hyaluronic Acid on Perforation of Nasal Septum. *American Journal of Rhinology & Allergy* 2022;194589242211045.
144. Çengel Kurnaz S., Kuruca N., Güvenç D., Kaya MT., Güvenç T. Topical Administration of Carvacrol Improves Healing in Nasal Septal Perforation: An Experimental Animal Study. *American Journal of Rhinology & Allergy* 2022;36(4):503–509.
145. Sheehan P., Jones P., Caselli A., Giurini JM., Veves A. Percent Change in Wound Area of Diabetic Foot Ulcers Over a 4-Week Period Is a Robust Predictor of Complete Healing in a 12-Week Prospective Trial. *Diabetes Care* 2003;26(6):1879–1882.
146. Frykberg RG., Banks J. Challenges in the Treatment of Chronic Wounds. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 2015;4(9):560–582.
147. Sallehuddin N., Nordin A., Bt Hj Idrus R., Fauzi MB. Nigella sativa and Its Active Compound, Thymoquinone, Accelerate Wound Healing in an In Vivo Animal Model: A Comprehensive Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2020;17(11):4160.
148. Turhan Y., Arıcan M., Karaduman ZO., Turhal O., Gamsızkan M., Aydın D., et al. Comparison of the Effects of Nigella sativa Oil and Nano-silver on Wound Healing in an Experimental Rat Model. *Iranian Red Crescent Medical Journal* 2019;21(1):e84650.
149. Selçuk CT., Durgun M., Tekin R., Yolbas L., Bozkurt M., Akçay C., et al. Evaluation of the Effect of Thymoquinone Treatment on Wound Healing in a Rat Burn Model. *Journal of Burn Care & Research* 2013;34(5):e274–e281.
150. Mahant S., Kumar V., Rao R., Nanda S. Physical methods for enhancement of transdermal drug delivery in pain management. *International Journal Of Pharmaceutical Sciences And Research* 2017;8(2):353–367.
151. Elgohary HM., Al Jaouni SKH., Selim SA. Effect of ultrasound-enhanced Nigella sativa seeds oil on wound healing: An animal model. *J Taibah Univ Med Sci* 2018;13(5):438–443.

152. Han MC., Durmuş AS., Sağlıyan A., Günay C., Özkara M., Kandemir FM., et al. Effects of *Nigella sativa* and *Hypericum perforatum* on wound healing. *Turkish Journal Of Veterinary And Animal Sciences* 2017;41:99–105.
153. Belwal T., Devkota HP., Singh MK., Sharma R., Upadhyay S., Joshi C., et al. St. John's Wort (*Hypericum perforatum*). In *Nonvitamin and Nonmineral Nutritional Supplements*. Academic Press: Cambridge 2019:415–432.
154. Javadi SMR., Hashemi M., Mohammadi Y., MamMohammadi A., Sharifi A., Makarchian HR. Synergistic effect of honey and *Nigella sativa* on wound healing in rats. *Acta Cirurgica Brasileira* 2018;33(6):518–523.
155. Keppel Hesselink JM. Phenytoin repositioned in wound healing: clinical experience spanning 60 years. *Drug Discovery Today* 2018;23(2):402–408.
156. Kumandaş A., Karşı B., Kürüm A., Çınar M., Elma E. Comparison of the effects of zinc-silver cream and *Nigella sativa* oil on wound healing and oxidative stress in the wound model in rats. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* 2019;67:33-40.
157. Onyekwelu I., Yakkanti R., Protzer L., Pinkston CM., Tucker C., Seligson D. Surgical Wound Classification and Surgical Site Infections in the Orthopaedic Patient. *JAAOS: Global Research and Reviews* 2017;1(3):e022.
158. Yusmin A., Ahmad N. Effect of Thymoquinone On Wound Healing in Alloxan-Induced Diabetic Rats. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research* 2017;10(9):242.
159. Sari Y., Purnawan I., Kurniawan DW., Sutrisna E. A Comparative Study of the Effects of *Nigella sativa* Oil Gel and Aloe Vera Gel on Wound Healing in Diabetic Rats. *Journal of Evidence-Based Integrative Medicine* 2018;23:2515690X1877280.
160. Nourbar E., Mirazi N., Yari S., Rafieian-Kopaei M., Nasri H. Effect of hydroethanolic extract of *Nigella sativa* L. on skin wound healing process in diabetic male rats. *International Journal of Preventive Medicine* 2019;10(1):18.
161. Radenković M., Stojanović M., Prostran M. Experimental diabetes induced by alloxan and streptozotocin: The current state of the art. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods* 2016;78:13–31.
162. Gupta A., Kumar P. Assessment of the histological state of the healing wound. *Plastic and Aesthetic Research* 2015;2(5):239.
163. Yaman I., Durmus A., Ceribasi S., Yaman M. Effects of *Nigella sativa* and silver sulfadiazine on burn wound healing in rats. *Veterinárni Medicina* 2010;55(No. 12):619–624.
164. Özcan O., Erdal H., Çakırca G., Yönden Z. Oxidative stress and its impacts on intracellular lipids, proteins and DNA. *Journal of Clinical and Experimental Investigations* 2015;6(3). doi:10.5799/ahinjs.01.2015.03.0545.
165. Dunnill C., Patton T., Brennan J., Barrett J., Dryden M., Cooke J., et al. Reactive oxygen species (ROS) and wound healing: the functional role of ROS and emerging ROS-modulating technologies for augmentation of the healing process. *International Wound Journal* 2017;14(1):89–96.
166. Nielson CB., Duethman NC., Howard JM., Moncure M., Wood JG. Burns: Pathophysiology of systemic complications and current management. *Journal of Burn Care & Research* 2017;38(1):e469–e481.
167. Vigani A., Culler CA. Systemic and Local Management of Burn Wounds. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 2017;47(6):1149–1163.