



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
FATİH SULTAN MEHMET
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**TAVŞANLARDA OLUŞTURULAN NAZAL SEPTAL
PERFORASYON MODELİNDE NAZAL CENTELLA ASIATICA
UYGULAMASININ NAZAL SEPTAL MUKOZADAKİ YARA
İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Buşra Akın

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2024



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
FATİH SULTAN MEHMET
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ**

KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**TAVŞANLARDA OLUşTURULAN NAZAL SEPTAL
PERFORASYON MODELİNDE NAZAL CENTELLA ASIATIC
UYGULAMASININ NAZAL SEPTAL MUKOZADAKİ YARA
İYİLEşMESİ ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Buşra Akın

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Semra Külekçi Öztürk

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2024

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim ve tez sürecim boyunca bilgi, fikir ve tecrübesiyle bana yol gösteren tez danışmanım Doç. Dr. Semra Külekçi ÖZTÜRK'e, eğitim ve tez sürecimdeki katkılarından dolayı kliniğimizin eğitim sorumlusu Doç. Dr. Seyit Mehmet CEYLAN'a, tecrübe ve bilgisini bize aktaran sevgili Prof. Dr. Murat TOPAK'a, bana kattıkları vizyon ve göstermiş oldukları sabırla her zaman minnet duyacağım kliniğimizden yolu geçen ve halen birlikte çalıştığımız uzmanlarımıza, tezimde büyük katkısı olan Dr. Adnan POLAT'a,

Asistanlık eğitimimde birlikte çalışma fırsatı bulduğum desteğini ve yardımlarını benden esirgemeyen, fikir ve tecrübelerinden faydalandığım eski eğitim sorumlumuz Doç. Dr. Hande Senem DEVECİ'ye, eğitimimin başlangıcında birlikte çalışma fırsatı bulduğum hocalarım Prof. Dr. Tülay Erden HABEŞOĞLU ve Prof. Dr. Mehmet Özgür HABEŞOĞLU'na,

Çok zorlu süreçlerde omuz omuza birlikte çalıştığımız asistan arkadaşlarıma, deney aşamasında yardımcı olan Dr. Batuhan PİŞET'e,

Poliklinik, servis ve ameliyathanede birlikte çalıştığım tüm hemşire, anestezi teknikeri, odyolog, odyometrist, teknisyen arkadaşlarımıza ve tüm yardımcı sağlık personelimize,

Sevgi ve emekleriyle beni bugünlere getiren, desteklerini hep arkamda hissettiğim annem İncife CAN, babam Özdemir CAN ile canım kardeşlerim Kübra KİNNA ve Azra ÖCAL'a,

Bu uzun ve zorlu sürece her şeye rağmen benimle birlikte göğüs geren, en büyük destekçim sevgili eşim Uğur AKIN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	v
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
TÜRKÇE ÖZET.....	x
ABSTRACT	xii
1 GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2 GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Burun Embriyolojisi	3
2.2 Burun Anatomisi	5
2.2.1 Burun Dış Anatomisi	5
2.2.2 Burun İç Anatomisi	5
2.2.3 Nazal Septum Anatomisi	6
2.2.4 Burun Arteriyel Kanlanması.....	8
2.2.4.1 Burnun Dış Kısmının Kanlanması.....	8
2.2.4.2 Burnun İç Kısmının Kanlanması	8
2.2.5 Burnun Venöz ve Lenfatik Drenajı	9
2.2.6 Burnun İnervasyonu	9
2.3 Burun Histolojisi	10
2.3.1 Nazal Vestibül Bölgesi	10
2.3.2 Respiratuar Bölge	11

2.3.3	Olfaktör Bölge	11
2.4	Tavşanlarda Burun Anatomisi	12
2.5	Nazal Septum Cerrahisi	13
2.5.1	Septoplastinin Cerrahi Komplikasyonları	14
2.6	Nazal Septal Perforasyon	14
2.6.1	Septal Perforasyon Tedavisi	15
2.6.1.1	Konservatif Tedavi	16
2.6.1.2	Septal Protez Uygulaması	16
2.6.1.3	Cerrahi Tedavi	16
2.7	Yara İyileşmesi	17
2.7.1	Hemostaz	18
2.7.2	İnflamasyon	18
2.7.3	Proliferasyon Fazı	19
2.7.4	Maturasyon ve Remodelling	20
2.8	Centella Asiatica	21
2.8.1	Kimyasal özellikleri	22
2.8.2	Centella Asiaticanın Yara İyileşmesi Üzerine Etkisi	23
2.8.3	Diğer Hastalıklar Üzerine Olan Etkisi	24
2.8.4	Toksisite	26
3	GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1	Deney Hayvanlarının Hazırlanması ve Deneysel İşlem	27
3.2	Anestezi Uygulaması	29
3.3	Cerrahi İşlem	30
3.4	Histopatolojik İnceleme	34

3.5	İstatiksel Analiz.....	36
4	BULGULAR.....	37
4.1	Makroskopik Bulgular.....	37
4.2	Mikroskopik Bulgular	39
4.2.1	Epitel Dejenerasyonu.....	41
4.2.2	Epitel Rejenerasyonu	42
4.2.3	Akut ve Kronik İltihap Hücresi	44
4.2.4	Eozinofil Varlığı ve Dev Hücre Varlığı	45
4.2.5	Kapiller Damar Yoğunluğu	46
4.2.6	Fibroblast Varlığı.....	48
4.2.7	Granülasyon Dokusu	49
4.2.8	Kolajen Varlığı	50
4.2.9	Kıkırdak Dejenerasyonu ve Kıkırdak Rejenerasyonu	52
5	TARTIŞMA	55
6	SONUÇ.....	67
7	KAYNAKLAR	68
8	EKLER.....	84

SİMGELER VE KISALTMALAR

Akt/eNOS: Aktive endotelial nitrit oksit sentaz

CEA: Centella asiatica

EGF: Epidermal büyüme faktörü

ESM: Ekstraselüler matriks

FESC: Fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi

FGF: Fibroblast growth factor

IGF: İnsülin like growth factor

IgE: Immunglobulin E

IL-1: Interlökin 1

IL-1 β : Interlökin 1 beta

IL-4: İnterlökin 4

iNOS: İndüklenebilir nitrit oksit sentaz

KGF: Keratinosit growth factor

MAPK: Mitojenle aktiveleşen protein kinaz

NF- κ B: Aktive B lenfositlerin nükleer faktör kappa-hafif zincir arttırıcısı

NO: Nitrik oksit

NSP: Nazal septal perforasyonu

PDGF: Platelet derivate growth factor

PGE2: Prostoglandin E2

PI3K/Akt: Fosfotidilinositol 3 kinaz/protein kinaz B

SMR: Submukozal rezeksiyon

SOD: Superoksit dismutaz

TGF- α : Transforming growth factor alfa

TGF- β : Transforming growth factor beta

TGF- β 1/Smad: Smad bağımlı transforming growth factor beta 1

T β R2: Transforming growth factor beta 2 reseptörü

VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Deney grupları ve hayvan sayıları	28
Tablo 2: Deneyde kullanılan anestezi ve analjezik ajanlar	29
Tablo 3: Deneyde kullanılan farmakolojik ajanlar.....	32
Tablo 4: Deney başlangıcı ve deney sonu perforasyon miktarındaki değişimler	37
Tablo 5: Perforasyon küçülme miktarının gruplara göre dağılımı.....	38
Tablo 6: Histopatolojik parametrelerin dağılımı.....	39
Tablo 7: Epitel dejenerasyonun istatistiksel incelemesi.....	41
Tablo 8: Epitel rejenerasyonun istatistiksel incelemesi	43
Tablo 9: Akut ve kronik iltihap hücresi varlığının istatistiksel incelemesi.....	44
Tablo 10: Eozinofil ve dev hücre varlığının istatistiksel incelemesi	45
Tablo 11: Kapiller damar yoğunluğunun istatistiksel incelemesi	46
Tablo 12: Fibroblast varlığının istatistiksel incelemesi	48
Tablo 13: Granülasyon dokusu miktarının istatistiksel incelemesi	50
Tablo 14: Kolajen varlığının istatistiksel incelemesi	51
Tablo 15: Kıkırdak dejenerasyonun istatistiksel incelemesi	53
Tablo 16: Kıkırdak rejenerasyonun istatistiksel incelemesi.....	54

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Embriyonun 4. haftadaki görüntüsü.....	3
Şekil 2: Nazal ve oral kavitelerin birbirinden ayrılması	4
Şekil 3: Nazal septum anatomisi	6
Şekil 4: Lateral nazal duvar anatomisi	7
Şekil 5: Burnun iç kısmının kanlanması	9
Şekil 6: Burun nöronal innervasyonu.....	10
Şekil 7: Burun mukozasının histopatolojik görüntüsü	12
Şekil 8: Tavşan nazal septumunun şematik resmi.....	13
Şekil 9: A-Centella asiatica bitkisi, B-Yaprakları, C ve D-Çiçekleri	21
Şekil 10: Centella asiatica bileşenlerinin kimyasal yapısı	22
Şekil 11: Centella asiatica'nın etkileri	26
Şekil 12: Deneyde kullanılan tavşanların yaşam alanı.....	28
Şekil 13: Nazal septum muayenesi	29
Şekil 14: Deneyde kullanılan cerrahi aletler	30
Şekil 15: Septal perforasyon oluşturulması.....	30
Şekil 16: Eksize edilen tam kat septum örneği	31
Şekil 17: Septal perforasyon oluşturulmuş tavşan nazal septumu	31
Şekil 18:Deneyde kullanılan centalla asiatica, sıvı parafin ve jelatin süngerler	32
Şekil 19: Septum eksizyonu sırasında cerrahi işlem basamakları.....	33
Şekil 20: Eksize edilen ve histopatolojik incelemeye giden septum speysmeni.....	33
Şekil 21: Eksize edilen septal speysmenlerin konulduğu numaralandırılmış kaplar	34
Şekil 22: 10x10 cm'lik kesilen septum speysmeni ve speysmenin kasetlenmesi	34
Şekil 23: ImageJ programında perforasyon boyutunun ölçülmesi.....	35
Şekil 24: Makroskopik olarak tam kapanmış septal perforasyon materyali	37
Şekil 25: Perforasyon kapanma yüzdelerini gösteren grafik.....	38
Şekil 26: Epitel dejenerasyonun gruplara göre dağılımı	41
Şekil 27: Dejenere epitel + kronik iltihabi infiltrasyon.....	42

Şekil 28: Epitel rejenerasyonun gruplara göre dağılımı.....	43
Şekil 29: Rejenere epitel + fibrozis	44
Şekil 30: Akut inflamasyon + ülserasyon	45
Şekil 31: Dev hücre + granülom oluşumu	46
Şekil 32: Granülasyon dokusu	47
Şekil 33: Kapiller damar yoğunluğunun gruplara göre dağılımı	47
Şekil 34: Fibroblast miktarının gruplara göre dağılımı.....	48
Şekil 35: Fibroblast varlığı + epitel dejenerasyonu	49
Şekil 36: Granülasyon dokusunun gruplara göre dağılımı.....	49
Şekil 37: Granülasyon dokusu + epitel rejenerasyonu + ülserasyon	50
Şekil 38: Kolajen varlığının gruplara göre dağılımı	51
Şekil 39: Kolajen varlığı + epitel rejeneasyonu	52
Şekil 40: Kıkırdak dejenerasyonun gruplara göre dağılımı	52
Şekil 41: Kıkırdak rejenerasyonun gruplara göre dağılımı	53
Şekil 42 :Kıkırdak rejenerasyonu.....	54

TÜRKÇE ÖZET

AMAÇ: Çalışmamızda, deneysel olarak tavşanlar üzerinde oluşturulan septum perforasyon modelinde *Centalla asiatica*'nın intranazal olarak uygulanmasının yara iyileşmesi üzerine olan etkisinin makroskobik ve histopatolojik açıdan değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmamızda 18 adet erkek 3000-4000 gr ağırlığında 9-10 aylık Yeni Zellanda suşu tavşan kullanıldı. Her grupta 6'şar tavşan olacak şekilde randomize olarak kontrol grubu sıvı parafin (A), sham grubu (B), ilaç etken grup centella asiatica grubu (C) olarak 3 gruba ayrıldı. Tüm gruplarda tavşanların sol nazal kavitesinden girilerek kolumellanın 0,5 cm gerisinden, punch yardımıyla 0,5 cm çapında perforasyon oluşturuldu. Perforasyon sonrası Grup A'ya hemostatik jelatin sünger üzerine 1 gram sıvı parafin, Grup C'ye benzer şekilde jelatin sünger üzerine 1 gram Centella Asiatica (Madecassol®) sürülerek tavşanların sol nazal pasajına her gün aynı uygulayıcı tarafından aynı saatte yerleştirildi. Grup B'ye ise perforasyon sonrası hiçbir işlem uygulanmadı. 14. günün sonunda yüksek doz anestezikle tavşanlar sakrifiye edildi. Tavşan nazal septumları tümünden eksize edildi. Çıkarılan septumlardan en az 10x10 mm boyutlu perforasyon alanını tümünden içeren speysmenler oluşturularak makroskobik ve histopatolojik olarak değerlendirildi.

BULGULAR: Eksize edilen septum örneklerinde yapılan analizde epitel rejenerasyonu, epitel dejenerasyonu, fibroblast sayısı, kolajen yoğunluğu, kapiller damar yoğunluğu, akut iltihap hücresi, kronik iltihap hücresi, dev hücre varlığı, eozinofil miktarı, granülasyon dokusu miktarı ile kıkırdak rejenerasyonu ve kıkırdak dejenerasyonu histopatolojik açıdan değerlendirildi. Defektin makroskobik kapanması açısından gruplar birbirleriyle kıyaslanarak değerlendirildi. Bu değerlendirmeler sonucunda fibroblast sayısı, kolajen yoğunluğu, kapiller damar yoğunluğu ile defektin makroskobik kapanma miktarı açısından *Centalla asiatica* grubunda istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$). Epitel rejenerasyonu ve granülasyon dokusu miktarı açısından

istatistiksel anlamlı farklılık saptanamasa da centella asiatica grubunda kontrol ve sham grubuna göre belirgin olarak daha yüksek saptandı.

SONUÇ: Yapılan makroskopik ve histopatolojik değerlendirmeler Centella asiatica'nın septum perforasyonlarında yara yeri iyileşmesini olumlu yönde etkilediğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Centalla asiatica, Septal perforasyon, Yara iyileşmesi



ABSTRACT

AIM: In our study, it was aimed to investigate the effect of intranasal administration of *Centella asiatica* on wound healing in a septal perforation model experimentally induced in rabbits, from both macroscopic and histopathological perspectives.

MATERIALS AND METHODS: In our study, 18 male New Zealand strain rabbits, weighing 3000-4000 g and aged 9-10 months, were used. With 6 rabbits in each group, they were randomly divided into 3 groups: control group liquid paraffin (A), sham group (B), drug active group *centella asiatica* group (C). In all groups, a perforation with a diameter of 0.5 cm was created using a punch, entering through the left nasal cavity of the rabbits, 0.5 cm behind the columella. After perforation, 1 gram of liquid paraffin was applied on a hemostatic gelatin sponge in Group A, and similarly to Group C, 1 gram of *Centella Asiatica* (Madecassol®) was applied on a gelatin sponge and placed in the left nasal passage of the rabbits by the same practitioner at the same time every day. No procedure was applied to Group B after perforation. At the end of the 14th day, the rabbits were sacrificed with high doses of anesthetic. Rabbit nasal septums were completely excised. Specimens containing the entire perforation area of at least 10x10 mm in size were created from the removed septums and evaluated macroscopically and histopathologically.

RESULTS: In the analysis of the excised septum samples, epithelial regeneration, epithelial degeneration, fibroblast count, collagen density, capillary density, presence of acute inflammatory cells, presence of chronic inflammatory cells, presence of giant cells, amount of eosinophils, amount of granulation tissue, cartilage regeneration, and cartilage degeneration, as well as macroscopic closure of the defect, were compared among the groups. As a result of these evaluations, the *Centella asiatica* group showed statistically significant increases in fibroblast count, collagen density, capillary density, and the macroscopic closure of the defect ($p < 0.05$). Although there was no statistically significant difference in epithelial regeneration and the amount of granulation tissue, these parameters

were notably higher in the *Centella asiatica* group compared to the control and sham groups.

CONCLUSION: The macroscopic and histopathological evaluations indicate that *Centella asiatica* positively affects wound healing in septal perforations.

Keywords: *Centella Asiatica*, Septal Perforation, Wound Healing



1 GİRİŞ VE AMAÇ

Nazal septum perforasyonu; septumun mukoza, kemik ve kıkırdak yapılarında meydana gelen nekroz sonucunda oluşan anatomik bir defektir (1).

Septal perforasyonun en sık sebebi geçirilmiş cerrahi operasyonlardır. Bu cerrahiler arasında en sık submukozal rezeksiyon (SMR), septoplasti, septorinoplasti ve fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi (FESC) yer almaktadır. Diğer etiyolojik faktörler arasında epistaksis tedavisinde bilateral septal koterizasyon, septal hematoma, nazotrakeal entübasyon, nazal dekonjestan/steroid kullanımı, kimyasal inhalan maruziyeti ve kokain kullanımı bulunmaktadır (1–3).

Nazal septal perforasyonun kenarları normal olarak iyileşemezse, atrofik bir mukoza tabakasıyla kaplanır ve kalıcı perforasyon oluşumuna zemin hazırlanır. Bu nedenle, kalıcı nazal septal perforasyonların oluşumunda yara yerinin iyileşmesi önemli bir rol oynar (1,3).

Centella Asiatica (CEA); Apiaceae familyasına ait küçük, çok yıllık otsu bir bitkidir ve yaygın olarak Gotu kola, mandukparni, Indian pennywort ve pegaganyonya olarak bilinen Malezya ve Endonezya gibi Güneydoğu Asya ülkelerinde yaygın olarak bulunur (4)

3000 yılı aşkın süredir Çin ve Hint tıbbında mucize yaşam iksirleri listesinde yer aldığı bilinen ilaç çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır.

CEA ve aktif bileşenleri; en önemlisi pentasiklik triterpenler (asiaticoside, madecassoside, asiatik asit ve madecassic asit) fibroblast ve kolajen üretimini artırma, yara iyileştirme, anti-enflamatuar, anti-bakteriyel ve anti-oksidan özellikler taşımaktadır. Farklı hayvanlarda yapılan deneysel çalışmalar allerjik dermatit dahil olmak üzere yara iyileşmesi modelleri, yanık ve diyabetik yara modelleri, mide mukozal ülser modeli ve oral mukozal yaralarda topikal ve sistemik CEA uygulamasının yara iyileşmesini hızlandırdığı gözlenmiştir (5–15).

Literatür eşliğinde değeriendirildiğinde CEA yara iyileşmesinde umut verici bir madde olarak ön plana çıkmaktadır. Farklı organlarda yara iyileşmesi üzerine olumlu etkileri gösterilmiş olsa da burun mukozası üzerine olan etkisi henüz çalışılmamıştır. Bu sebeple nazal septal perforasyon modelinde nazal mukoza üzerine olan etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

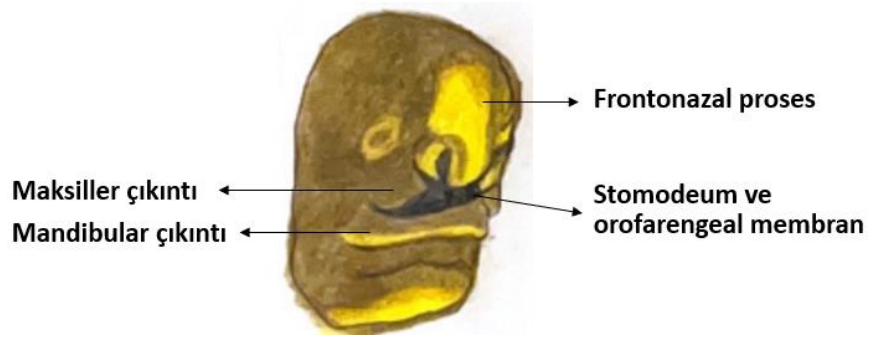


2 GENEL BİLGİLER

2.1 Burun Embriyolojisi

Yüz ve burun gelişimi; gestasyonel 4. haftada merkezi sinir sisteminin ilk taslağı olan nöral tüpün anterior nöropor denen ön kısmının kapanması ve bunu izleyen büyüyen ön beynin üzerindeki ektodermi ileri doğru iterek frontonazal prominensi oluşturması ile başlar (16). Eş zamanlı olarak ilkel ağız stomodeum 5 primordial yapı ile çevrelenir. Bu yapılar; üst kısımda frontonazal prominens, her iki yan kısımda maksiller prominensler, alt kısımda ise mandibular prominenslerdir. 4. hafta sonunda frontonazal prominensin bilateral superolateralinde nöral krest kaynaklı nazal plakodlar oluşur. Burun ve nazal kavite bu oval plakodlardan gelişir (16). Nazal plakodların çevresindeki mezenşim 5. haftada çoğalarak açıklığı aşağı bakan at nalı şeklinde medial ve lateral nazal çıkıntıları oluşturur. Bu çıkıntılar ortasındaki oluk nazal pit olarak adlandırılır. Bu yapı anterior nares ve nazal kavitenin ilk basamağını yapar (17).

Embriyolojik gelişimde kafa lateralinde bulunan nazal çıkıntılar büyüme ile orta hatta gelerek birleşirler. Bilateral maksiller çıkıntılar ile birleşen medial nazal çıkıntılar filtrum ve kolumellayı oluştururken, lateral nazal çıkıntılar ala nazi, burun lateral duvarı ve nostril lateralini oluşturur (17–19).



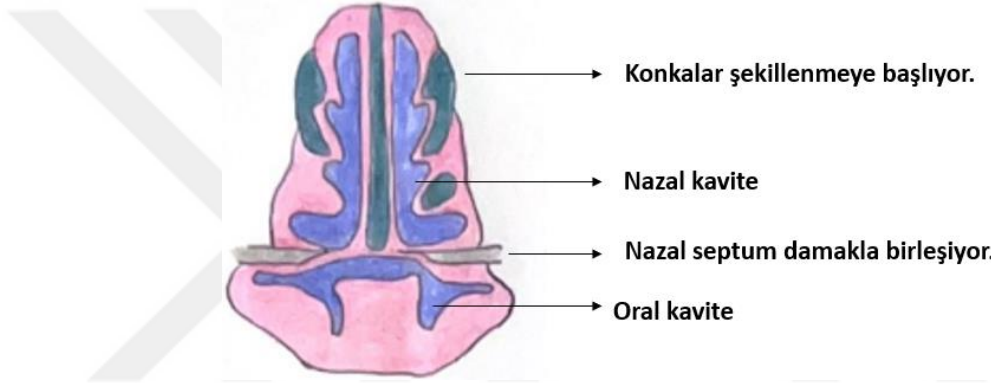
Şekil 1: Embriyonun 4. haftadaki görüntüsü

Not: Resim kendi çizimimdir.

Embriyo büyümeye devam ederken frontonazal çıkıntı inferiora, mezenşimal çıkıntı ise orta hatta uzanarak prekartilajinöz septumu yapar. Aynı sırada gelişimi devam

eden sfenoid kemikten burun içine doğru kıkırdak büyüyerek kartilaj septumu oluşturur (6). Primer ve sekonder damak rafları 8-10. haftalarda aksiyel planda birleşerek nazal boşluk ve nazofarenksi, oral boşluk ve orofarenksten ayırır. Oluşan septum kapanmış damakla birleşerek iki ayrı nazal kavite oluşumunu sağlar (17,19,20).

Nazal kapsülün çatısı nazal septum kartilajı ve sfenoid sinüsten gelen kartilaj ile kapsül lateralindeki ikincil merkezlerin birleşmesiyle oluşur. Başlangıçta açık olan kıkırdak 3. ayda sinirlerin içine girmesi ile kribriform tabakayı oluşturur (20).



Şekil 2: Nazal ve oral kavitelerin birbirinden ayrılması

Not: Resim kendi çizimimdir.

Olfaktör epitelin gelişimi 5. haftanın başında başlar ve 7. haftanın sonunda üst lateral duvar ile septum üzerindeki erişkin konumuna ulaşır (20).

Gestasyonun 12. haftasında gelişmeye başlayan maksiller sinüs doğumda bezelye büyüklüğündedir. Maksiller sinüs büyümesinin 2 zaman diliminde akselerasyon gösterdiği gözlenmiştir. İlki yaşamın ilk 3 yılı, ikincisi ise 7-12 yaşları arasında olup 12 yaş sonrası çok az değişikliğe uğramaktadır. Benzer şekilde gestasyonel 12. haftada lateral nazal duvarda gelişimi başlayan ethmoid sinüsler 12 yaşında erişkin boyutuna ulaşır. Bununla birlikte asıl gelişimleri doğum sonrası olan büyük sinüsler olan frontal ve sfenoid sinüsler, ethmoid hücrelerin yüz kemiklerine doğru yaptığı invajinasyonlar sonucu oluşmaktadır. Bu sebeple büyük sinüslerin kaynağı olarak ethmoid sinüsler gösterilmektedir. Frontal sinüslerin genişlemesi 4 yaş civarı başlayıp 20 yaşına kadar devam etmektedir. Sfenoid sinüsler gestasyonun 4. ayında posterior nazal kapsülden

cepleşerek ortaya çıkar, 3 yaş civarı büyümeye başlayıp 12 yaş civarında erişkin boyutuna ulaşır (16,21).

2.2 Burun Anatomisi

Burun solunum sisteminin en üst bölümünü oluşturur. Nostriller (anterior nares) yoluyla yüze, choanae narium (posterior nares) ile nazofarenkse açılır (22).

2.2.1 Burun Dış Anatomisi

Burunun dış kısmı kabaca piramit şeklinde olup üst kısmı kemikten, alt kısmı ise kıkırdak yapıdan oluşmaktadır. Bu yapı, üstte süperfisyal muskuloaponörotik sistem ve cilt tarafından örtülmüştür. Kemik kısmı, maksillanın frontal çıkıntısı ve frontal kemiğin maksiller çıkıntısı ile orta hatta birleşen nazal kemiklerden oluşur. Nazal piramidin kıkırdak kısmını oluşturan yapılar üst lateral kartilajlar, alar kartilajlar, septum ve sesamoid kartilajlardır. Üst lateral kartilajlar üçgen şeklinde nazal kemiklerin hemen altında konumlanırlar. Nazal kemiklere, septuma ve alar kartilajlara fibröz bantlarla bağlıdırlar (21).

Burun tipinin en önemli kısmını oluşturan alt lateral kartilajlar; medial, intermediate ve lateral kruslar olmak üzere üç kısımdan oluşur (23). Medial kruslar kolumellayı meydana getirir. Lobülün üst kısmını yapan lateral kruslar burun lateralline fibröz bağ dokusu ile tutunur. Sesamoid kartilajlar üst lateral kartilajın lateral kısımları ile alt lateral kartilajlar arasında yer alır (21).

2.2.2 Burun İç Anatomisi

Burun boşluğu, apertura piriformisten başlayıp arkada koanada sona erer. Nazal septum tarafından ortadan ikiye ayrılan burun boşluğu; tavan, taban, septal duvar ve lateral nazal duvar olmak üzere dört bölüme ayrılır (24).

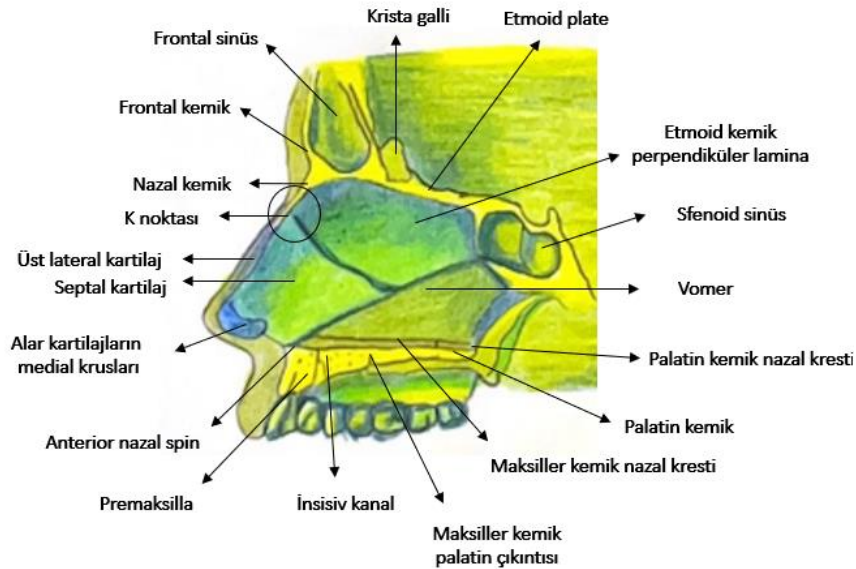
Tavanı oluşturan yapılar arasında, arkada sfenoid sinüsün ön duvarı, sfenoid kemiğin gövdesi ve koana bulunurken, önde nazal kemik, frontal kemiğin prosessus nazalisi, frontal sinüsün tabanı ve ortada etmoid kemiğin kribriform laminası yer alır (24).

2.2.3 Nazal Septum Anatomisi

Burunun dış kısmının ana destek yapısıdır. Burnu iki boşluğa böler ve burundan hava akışını düzenler. Burun septumu, önden arkaya doğru membranöz, kıkırdak ve kemik bölümlerden oluşur. Membranöz septum en kaudaldeki yapı olup septum kartilajı ile alar kartilajın medial krusları arasında yer alır. Bu yapı kıkırdak ve kemik içermezken burun tipinin esnekliğini ve hareketliliğini sağlar (21).

Septumu oluşturan kuadranguler kıkırdak hiyalin kıkırdak yapısındadır. Kıkırdak yapı önde ve merkezde ince, üst ve altta kalındır (24). Septal kartilaj önde membranöz septumdan başlayarak arkada vomer ve etmoidin perpendicular laminasına kadar uzanır. Üst kısımda üst lateral kartilajlara, alt kısımda ise maksillanın nazal krestine sıkı kolajen liflerle sağlam bir şekilde bağlanmıştır (21).

Septumun kemik kısmı vomer, etmoid kemiğin perpendikuler tabakası, maksiller krest ve palatin krestten oluşur (24). Vomer aşağıda nazal kreste uzanır ve maksiler kemiğin premaksiller kısmı ile devamlılık gösterir. Nazal spin septal kıkırdağın altta yapışma noktası olarak premaksiller tarafından oluşturulur .(25)

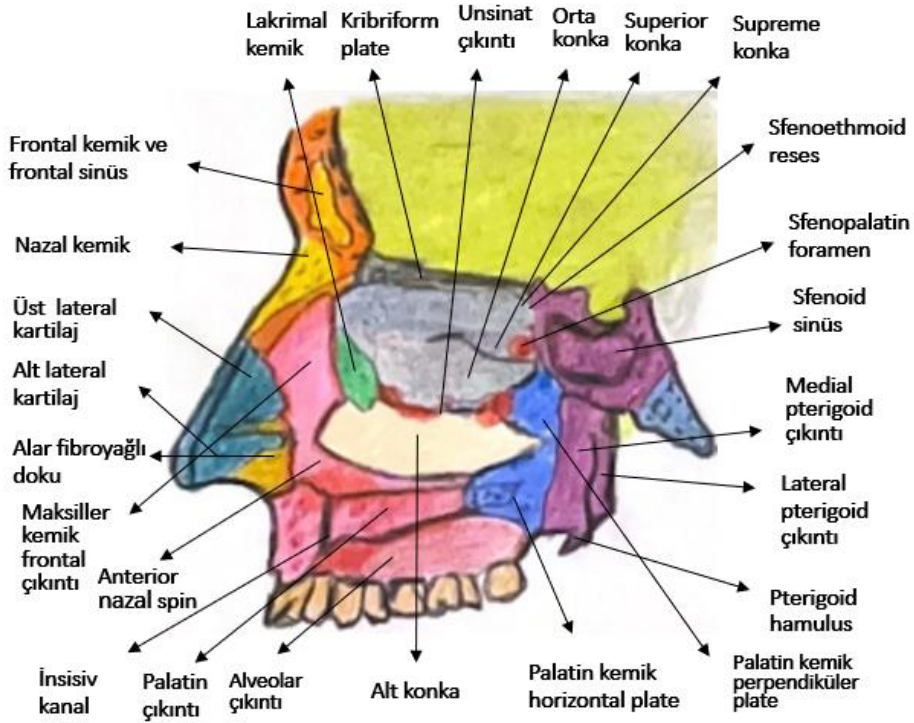


Şekil 3: Nazal septum anatomisi

Not: Resim kendi çizimimdir.

Lateral nazal duvar; maksiller, lakrimal, etmoid, palatin, pterygoid ve sfenoid kemiklerin katkılarıyla oluşur . Bu duvarda, nazal kaviteye doğru çıkıntı yapan respiratuar mukoza ile örtülü üç ya da dört adet konka bulunmaktadır. Etmoid kemik kaynaklı üst ve orta konkaların yanı sıra ayrı bir kemik yapı olan alt konka bulunmaktadır (24). Konkalar nazal mukozanın yüzey alanını arttırır. Bu durum solunan havanın nem ve ısı dengesinde oldukça önemlidir. Konka mukozası altında bulunan venöz pleksuslar gün içerisinde çeşitli uyarılar ve nazal siklus ile konjesyon ve dekonjesyona uğrayarak hacim değişiklikleri göstermektedir (26,27).

Alt konkanın altında alt meatus bulunur ve buraya nazolakrimal duktus açılır. Üstünde bulunan meatus nazal mediusa; maksiller, frontal ve ön etmoid sinüsler açılır. Üst meatusa ise posterior etmoid hücreler ve sfenoid sinüs açılmaktadır (24).



Şekil 4: Lateral nazal duvar anatomisi

Not: Resim kendi çizimimdir.

2.2.4 Burun Arteriyel Kanlanması

Burun kanlanması temelde internal karotis arterin oftalmik dalı ile eksternal karotis arterin maksiller ve fasyal dalları tarafından sağlanmaktadır. Burnun vasküler yapısı dış ve iç kısım olmak üzere 2 kısımda incelenir (22).

2.2.4.1 Burnun Dış Kısımının Kanlanması

Burun lateral duvarı ile burun sırtını; fasiyal arterin anguler dalı, maksiller arterin infraorbital dalı ve oftalmik arterin dorsal nazal dalı beslemektedir (21,26).

Burun 1/3 üst kısmı kanlanması oftalmik arterin anterior ve posterior etmoid dallarıyla olmaktadır (21). Superior labial arterden çıkan kolumellar arter burun ucu, lobül ve kolumellayı beslemektedir (26).

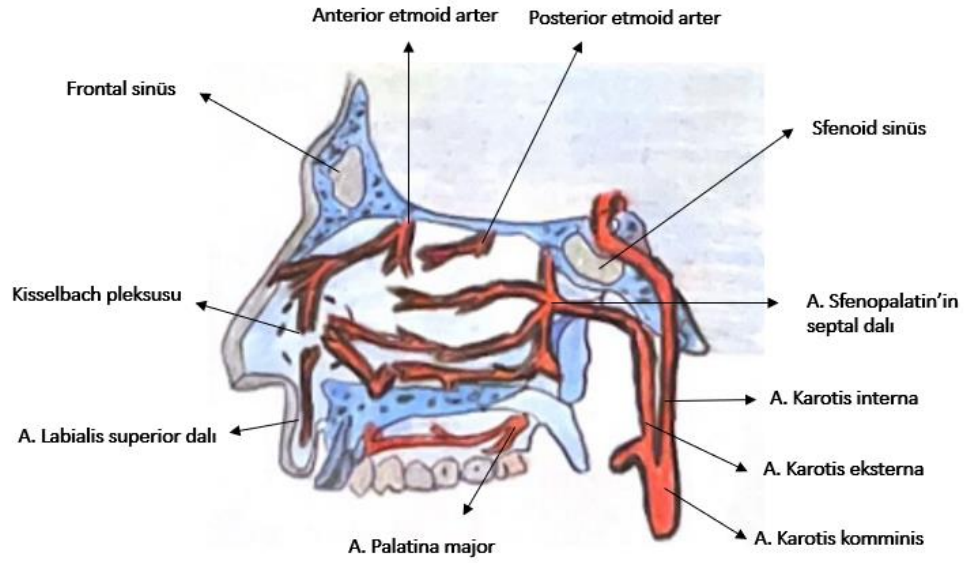
Burun venleri, arterleri ile benzer şekilde adlandırılır. Burnun venlerinin drenajı pterygoid pleksus aracılığıyla oftalmik vene bağlanır ve oradan kavernöz sinüse olur (21,22,26).

2.2.4.2 Burnun İç Kısımının Kanlanması

Anterior ve posterior etmoid arterler burun iç kısmını kanlandırmaktadır (21). Anterior etmoid arter medial rektus kası ile superior oblik kas arasından lamina paprecea'yı geçerek nazal septumun anterosuperioru ile olfaktör bölgenin kanlamasını sağlar. Posterior etmoid arter, anterior etmoid arterin yaklaşık 12 mm posteriorunda yer alır ve olfaktör klefti de içeren posterior septumu besler (27).

İnternal maksiller arterin terminal dalı sfenopalatin arter orta konka arka yapışma yeri hizasında sfenopalatin foramenden çıkar. Nazal septum arka kısmını besleyen posterior septal dalı ile orta ve alt konkayı besleyen posterior lateral nazal arter dallarını verir (28). Fasiyal arterden çıkan superior labial arter, septumun anteroinferiorunun kanlanmasına katkıda bulunur.

Nazal septum ön kısmında bulunan Kisselbach pleksusu; a. etmoidalis anterior, a. palatinus majus, a. labialis superior ve a. sfenopalatina tarafından oluşturulur. Bu yapı anterior burun kanamalarının temel sebebini oluşturmaktadır (26).



Şekil 5: Burnun iç kısmının kanlanması

Not: Resim kendi çizimimdir.

2.2.5 Burnun Venöz ve Lenfatik Drenajı

Burun dış kısmının venleri arterileri ile paralel seyirli olup aynı şekilde adlandırılır. Sfenopalatin ve majör palatin venler pterigoid venöz pleksusa, anterior ve posterior etmoid venler ise superior oftalmik vene bağlanır ve oradan da kavernoöz sinüse drene olur (24). Bu bölgede venöz sistemin kapaksız olması sebebiyle meydana gelen enfeksiyonlar orbital ve intrakraniyal yayılım gösterebilir (27).

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

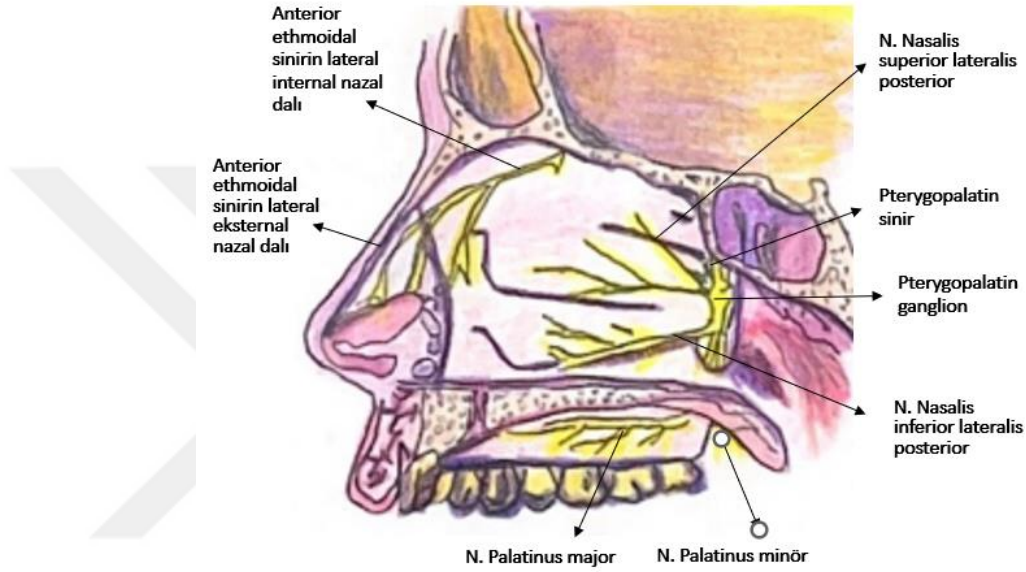
2.2.6 Burnun İnnervasyonu

Nazal mukoza innervasyonu sensoriyel ve otonom olarak gerçekleşmektedir. Ağrı, dokunma ve basınç duyularının algılandığı duyu innervasyonu temelde trigeminal sinirin oftalmik ve maksiller dallarıyla olmaktadır (22).

Otonomik innervasyon vasküler tonusun derecesini, konkaların konjesyonunu ve burunda oluşan nazal sekresyon miktarını belirler. Otonom innervasyon sempatik ve parasempatik sistemden oluşmaktadır (23,29). Parasempatik innervasyon beyin sapında superior ve inferior salivatorius nükleuslardan kaynaklanarak fasyal sinir ile nazal

mukozaya taşınır. Nazal kavitenin sempatik innervasyonu ise T1-T3 torasik vertebra düzeyinde medulla spinalis gri cevherinden köken alıp sempatik zincirle birleşir (23,29).

Burun mukozasında, olfaktör nöroepitelde bulunan 1. kraniyal sinir (olfaktör sinir) aracılığıyla koku duyusu sağlanmaktadır (21).



Şekil 6: Burun nöronal innervasyonu

Not: Resim kendi çizimimdir.

2.3 Burun Histolojisi

Burun histolojik olarak nazal vestibüler bölge, respiratuar bölge ve olfaktör bölgeden meydana gelir (30).

2.3.1 Nazal Vestibül Bölgesi

Burunun giriş kısmını oluşturan en geniş bölümdür. Yüz derisinin devamı olan bu bölge çok katlı yassı epitel ile döşeli olup yağ bezleri, kıl folikülleri ve ter bezleri ihtiva etmektedir (24). Vestibül içerisinde bulunan vibrasse denilen kıllar sayesinde solunan havadaki partiküllerin ilk filtrasyona uğradığı yerdir (31). Vestibülün arka kısmında keratin yapısını kaybeden hücreler non-keratinize çok katlı yassı epitel olarak devam etmektedir.

2.3.2 Respiratuar Bölge

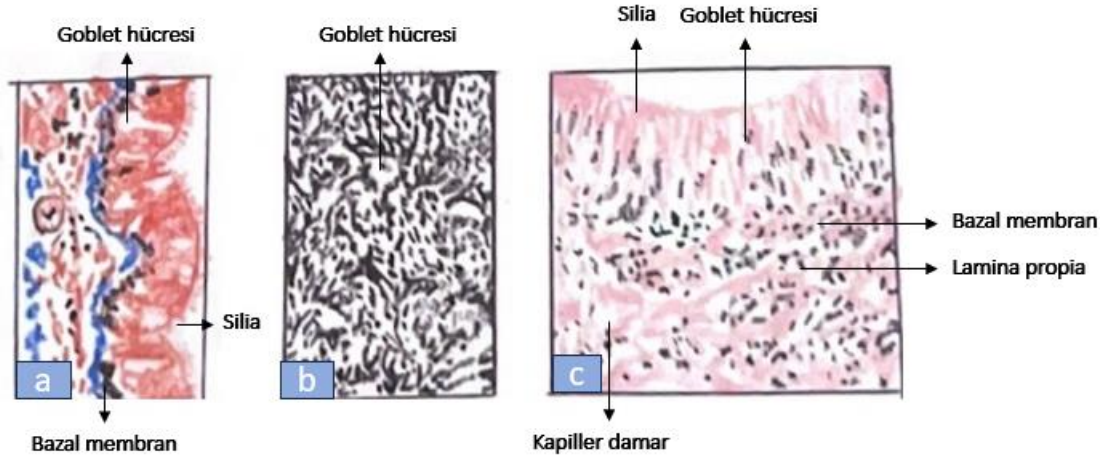
Respiratuar bölge solunum yolları iletiçi kısmı ile benzer şekilde yalancı çok katlı silyalı kolumnar epitel (respiratuar epitel) ile döşelidir. Respiratuar mukoza alttaki lamina propria ile birlikte kemik ve kıkırdak dokulara sıkıca yapışmıştır. Lamina propia içerisinde fazla sayıda vasküler yapı bulunmakta ve bu sayede dışarıdan alınan havanın ısıtılması sağlanmaktadır. Bu bölge ince bir bazal membran üzerinde oturan 5 tip hücreden oluşmaktadır (32).

1. **Silyalı Yalancı Çok Katlı Kolumnar Hücreler:** Silyaları ile nazal kavitede üretilen mukusun nazofarenkse iletiminde mukosilier aktiviteden sorumlu hücrelerdir (32).
2. **Goblet Hücreleri:** Musin glikoprotein içermektedir ve solunan havanın nemlendirilmesini sağlamaktadır.
3. **Fırça Hücreleri:** Tat hücreleri benzeri kemoreseptörler içermektedir.
4. **Küçük Granüler Hücreler (Kulchitsky cells):** Enteroendokrin hücrelerdir.
5. **Bazal Hücreler:** Çeşitli epitel hücrelerine dönüşebilen mitotik aktiviteye sahip progenitör hücrelerdir (31).

2.3.3 Olfaktör Bölge

Nazal kavite çatısında üst konkayı kaplayan mukozal yüzeyde koku duyusunu almaya yarayan bipolar nöronları içeren olfaktör epitel bulunur. Yaklaşık 10 cm² alan kaplar ve 100 µm kalınlığındadır. Pseudostratifiye kolumnar epitel ve 3 tip hücre içermektedir (30).

1. **Olfaktör nöronlar:** Bipolar nöron özelliğinde olup çok sayıda kemoreseptör içermektedir. Mevcut silyaları sayesinde alınan uyarılar etmoid kemiğin kribriform plateini geçerek olfaktör bulbusta sinaps yapmakta buradan da olfaktör sinir ile temporal lobtaki koku merkezine iletilmektedir(32).
2. **Destek hücreler:** Olfaktör nöronları destekler.
3. **Bazal hücreler:** Yuvarlak, küçük mitotik aktivitesi olan hücrelerdir. 2-3 ay aralıkla bipolar nöronları oluştururken, destek hücrelerde yenilenme süresi daha uzundur (32).



Şekil 7: Burun mukozasının histopatolojik görüntüsü

a) silyalı pseudostratifiye kolumnar epitel mallory trikrom ile boyanmış

b) respiratuvar epitel luminal yüzeyi elektron mikroskobu görüntüsü

c) respiratuvar epitel ışık mikroskobu görüntüsü hematoxilen - eozin ile boyanmış x450

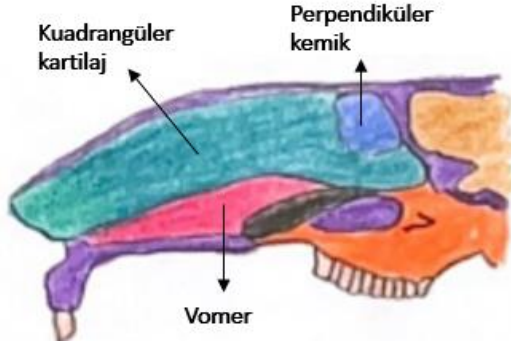
Not: Resim kendi çizimimdir.

2.4 Tavşanlarda Burun Anatomisi

İnsan burnu ile tavşan burnu minör farklılıkları dışında oldukça benzerdir. Nazal kavite maksilla, premaksilla, nazal kemikler ve çatı kemiklerinden meydana gelir. Burun boşluğu, koanaların arka kısmından kafa tabanına uzanır ve ön kısmında priform apertura aracılığıyla dışa açılır (33).

Burun boşluğunu sagittal planda ortadan ikiye ayıran nazal septumu kuadranguler kıkırdak, vomer ve perpendiküler kemikler oluşturur (34). Kuadranguler kıkırdak arka üstte ethmoid kemiğin vertikal parçası ile arka alt kısımda ise vomer kemiği ile desteklenir. Nazal septumun öndeki sınırını vomeronazal organ yapmaktadır (33,35).

Burun lateral duvarındaki konkal yapılar insan burnundan daha komplike ve geniştir. 4 adet konka bulunmaktadır. Bunlar ventral, medial, dorsal ve etnoturbinal konkalardır. Bu konkalardan önde solunan havayı temizleyen medial ve ventral olanlarına maxillatubinat, arkada olup koku duyusunu sağlayan dorsal ve etmoturbinal olanlarına ise etmoturbinat denilmektedir (34,36).



Şekil 8: Tavşan nazal septumunun şematik resmi

Not: Resim kendi çizimimdir.

Yüzün en büyük kemiği maksilladır. Her iki maksilla birleşerek üst çeneyi; maksilla ve palatin kemik birleşerek sert damağı oluşturur. Sert damak nazal kavitenin tabanını oluşturur. Premaksilla (insisiv kemik) üst çenenin en ön kısmını oluşturur.

Nazal kavite tavanını, insana göre daha ince yapıdaki nazal kemikler ile eklem yapan zayıf üst lateral kartilajlar oluşturur. Nazal kemiğin arka kısmı frontal kemik anterioru ile eklem yapar. Burası genç tavşanlarda büyüme noktasıdır (37).

2.5 Nazal Septum Cerrahisi

Nazal septal cerrahilerin yapılmasının en sık endikasyonu semptomatik septal deviasyonlardır (38). Diğer endikasyonlar arasında FESC sırasında sinüslere ulaşımı kolaylaştırmak, kafa tabanı ve hipofiz cerrahisi sırasında cerrahi sahaya hakim olmak, septorinoplasti operasyonları için greft elde etmek, tekrarlayan baş ağrıları, tekrarlayan sinüzit ve epistaksislere müdahaleler sayılabilir (38,39).

Septoplasti operasyonlarında en çok tercih edilen insizyonlar hemitransfiksiyon ve Killian insizyonlarıdır (40,41). Hemitransfiksiyon insizyonu mukozal yırtık riskini azaltır ve geniş görüş alanı sağlar. Killian insizyonda ise mukoperikondiral flap daha kolay kaldırılır ancak artmış perforasyon riski mevcuttur (26,28).

Septum cerrahisinde sıklıkla septoplasti ve submukozal rezeksiyon (SMR) teknikleri kullanılmaktadır. SMR’de insizyon ve tek taraflı elevasyon sonrası deviye kıkırdığın anteriorundan tam kat kesi yapılarak karşı mukoperikondrial flap eleve edilir. Deviye kıkırdak dorsumda 1 cm, kaudalde 1 cm kıkırdak şerit korunarak eksize edilir.

Dorsalde bırakılan destek ameliyat sonrası semer burun deformitesinin gelişimini önlerken, kaudalde bırakılan destek kolumellar kollapsı ve tip deformitesinin oluşmasını engeller (42).

Septoplastide ise insizyon sonrası kaudal septum tamamen ortaya konur. Kıkırdak septum kaudal ucundan bilateral flap eleve edilir (28).

Septumun yeniden yapılanması septal cerrahinin en önemli noktasıdır. Çıkarılan her kıkırdak ve kemik parçasının dışarıda plaka halinde getirilerek tekrar yerleştirilmesi septumun normal kalınlık ve sertliğini sağlamayı, perforasyon riskini en aza indirmeyi, solunum sırasında mukozal titreşimin önlenmesini amaçlar (26,28).

Endoskopik septoplasti minimal invaziv doğası gereği özellikle izole posterior deviasyonlarda, spurlarda ek olarak septal perforasyonlara komşu deviasyonlarda ve revizyon septoplastilerde tercih edilmektedir (38,43).

2.5.1 Septoplastinin Cerrahi Komplikasyonları

Septoplasti sonrası görülen en sık komplikasyon subjektif nazal obstrüksiyonun devam etmesidir. Bunun yanı sıra epitaksis, septal hematoma, septal apse, nazal septal perforasyon (NSP), sineşi, üst dişlerde anestezi ve renk değişimi gözlenebilir.

Burun şeklinde istenmeyen değişiklikler semer burun deformitesi ve tip düşüklüğü dorsal ve kaudalde kıkırdak rezeksiyonun fazlaca yapılması sebebiyle olabilmektedir (22). Nadir görülmesine rağmen hayatı tehdit eden beyin omurilik sıvısı fistülü, intrakraniyal enfeksiyonlar, kavernoöz sinüs trombozu, toksik şok sendromu ve aspirasyon pnömonisi de görülebilmektedir (21,44,45).

2.6 Nazal Septal Perforasyon

Septal perforasyon septal kıkırdak, kemik ve bilateral mukoperikondrial flaplerde nekroz nedenli meydana gelen anatomik bir defektir (1,21). NSP'nin en sık sebebi geçirilmiş nazal cerrahilerdir (46–48). Genel nüfusa yönelik araştırmalarda NSP yaygınlığı %1,2 olarak belirlenmiş olup kesin prevalansı belirlemek zordur. Anterior perforasyon NSP'nin en yaygın yerleşim şekli iken (%92), perforasyonların %8'i posterior ya da superiorda bulunmaktadır (49–51). Killian SMR tekniğinde Cottle'in

septoplasti tekniğinden daha sık perforasyon komplikasyonu gözlenmektedir (47). Septal kırıkdağın eksize edildiği bilateral mukozal laserasyonların karşılıklı geldiği durumlar perforasyon riskini artmaktadır (1).

NSP, Wegener granülomatozisi, vasküitle seyren otoimmün hastalıklar, neoplazmlar, tüberküloz ve sfiliz gibi enfeksiyon ve inflamatuvar hastalıkların ilk ve tek belirtisi olabilmektedir. Kokain, tahriş edici gazlar yanı sıra kontrolsüz kullanılan dekonjestan ve nazal steroidler vazokonstrüksiyon sebebiyle perforasyona yol açmaktadır (46,52). Diğer nedenler arasında sıkı burun tamponu, burun kanamalarında bilateral koterizasyon, tekrarlayan burun karıştırma, septal hematoma ve ardında gelişen apse sayılabilir. Etiyolojik faktörlerin çeşitliliği sebebiyle öncelikle hastadan iyi bir anamnez alınmalı, sonrasında enfeksiyon, malignite ya da granülatöz hastalık şüphesi durumunda burundan biyopsi ve kültür alınarak sebep ortaya konmalıdır (47).

Septal perforasyonların 2/3'ü asemptomatiktir ya da minimal semptomla neden olur. Anterior yerleşimli geniş perforasyonlar kuruma, kabuklanma, nazal obstrüksiyon, rinore, epistaksis, baş ağrısı ve soğuk havalarda rahatsız edici hissiyata sebebiyet verebilir. Küçük perforasyonlarda inspirasyon sırasında burunda ısıklık sesi görülebilir. Anterior geniş perforasyonlarda ise nazal obstrüksiyonu artıran semer burun deformitesi gözlenebilir (47).

2.6.1 Septal Perforasyon Tedavisi

Asemptomatik septal perforasyonlarda tedavi gereksinimi yoktur. Semptomatik septal perforasyonda ise tedavi modaliteleri 3 kategoride incelenebilir.

- 1- Konservatif tedavi
- 2- Septal protez uygulaması
- 3- Cerrahi tedavi

Septal perforasyon tedavisi planlanırken ve prognoz tahmininde perforasyonun sebebi önemlidir. İritan madde kullanımına bağlı ya da vaskülitik bir hastalık nedenli meydana gelen perforasyonların onarımında başarı şansı daha düşük olabilmekte ve konservatif yaklaşımlar ön planda tercih edilmektedir (3). Ayrıca perforasyonun boyutu

kadar perforasyonun yeri, antero-inferior yüksekliği, septal kıkırdak miktarı ve perforasyon boyutunun sağlam septal mukoza boyutuna oranı da tedavi başarısını büyük oranda etkilemektedir (3,53).

2.6.1.1 Konservatif Tedavi

Obstruksiyon dışında hafif semptomları olan hastalarda, konservatif tedavi ile hastanın şikayetleri azaltılıp, yaşam kalitesi yükseltilebilmektedir. Burada temel amaç burun içerisini nemlendirmek, burundaki krutları uzaklaştırmak ve burun içerisinde kronik enfeksiyonları önlemektir. Bunun için skuamöz metaplaziyi azaltarak kuruluğu azaltmak amacıyla östrojen spreyleyler kullanılabilir (3,54). Nazal irrigasyon amacıyla izotonik sodyum klorür çözeltisi, nemlendirmek için gliserin, vazelin, A ve E vitaminleri, enfeksiyöz süreçleri önlemek için borik asit, sirke, mupirosin ya da basitrasin uygulanabilir (3,46).

Medikal tedavinin amacı perforasyonu kapatmak değil, hastanın şikayetlerini azaltmaktır. Bu sebeple şikayetleri devam eden hastalar septal protez uygulaması ya da cerrahi seçenekler açısından değerlendirilmelidir (3,55).

2.6.1.2 Septal Protez Uygulaması

Konservatif tedaviden fayda görmeyen ya da sürekli burun bakımı yapmak istemeyen, burun tıkanıklığı hissi olup ameliyatı reddeden veya ameliyata uygun olmayan hastalarda protez kullanmak fayda sağlamaktadır (3,21). Protez olarak silastik protezler ya da obturatorler tercih edilmektedir (3,21). Genellikle lokal anestezi altında uygulanan bir prosedür ile perforasyon boyutuna uygun protez şekillendirilerek yerleştirilir. Protezler ile kuruma, kabuklanma, ağrı, kanama ve solunumda ses çıkması şikayetleri büyük oranda tedavi edilmektedir (45). Kronik enfeksiyöz ve inflamatuvar sürecin devam ettiği septal perforasyonlarda ise protez yabancı cisim reaksiyonu ile şikayetleri artırabilmektedir (56,57). Septal buton hastanın burun hijyeni konusundaki titizliğine ve protezin uygun bakımının yapılmasına bağlı olarak 3-5 yıl yerinde kalabilmektedir (21,58).

2.6.1.3 Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavideki temel amaç gerilimsiz bir onarım ve normal fizyolojik fonksiyonlara sahip bir burun elde etmektir (58). Nazal septal perforasyonların onarımı

için kullanılan cerrahi prosedürler iki temel prensibe dayanmaktadır. Bunlardan ilki nazal pasajda mukozal, mukoperikondriyal ve/veya mukoperiosteal fleplerin kullanılması; ikincisi ise mukozal fleplerin arasına baē dokusu grefti yerleştirilmesidir (59). Graft materyali olarak septum, aurikula, kosta kıkırdaēı, etmoid perpendiküler laminası, vomer, iliak krest kemiēi, perikranyum, temporal fasya, aselüler insan dermis grefti, domuz ince barsak submukozasından alınan aselüler yumuşak doku ve titanyum membran kullanılabilmektedir (60–63). Flep olarak alt konka, oral mukoza, burun içi ilerletme ile burun içi rotasyon ve transpozisyon flepleri kullanılabilmektedir. Flepler içerisinde en sık bipediküllü ilerletme flepleri tercih edilmektedir (58). Operasyon açık ya da kapalı teknikle yapılabilir. Küçük ve orta büyüklükteki perforasyonlarda kapalı teknik kullanılabilir; ancak açık teknik daha iyi bir görüş alanı sunması nedeniyle tercih sebebi olup bu yöntemle iyi kanlanan bir fleple yapılan onarımın başarı şansı daha yüksek olmaktadır (24,58,59).

Septal perforasyon cerrahisinde önerilen birçok teknik mevcut olup bu tekniklerin, komplike veya yetersiz olması nedeniyle standart bir cerrahi yaklaşım ve tek bir kabul görmüş cerrahi teknik bulunmamaktadır (64–66). En sık sebebin travma olduēu göz önüne alındığında tedavideki en önemli nokta cerrahi sırasında mukozal hasar oluşumunu önlemektir. Bunun önlenemediēi durumda hasarın en uygun şekilde intraoperatif tamir edilmesi ve düzenli postoperatif kontrollerin yapılması gerekmektedir .

2.7 Yara İyileşmesi

Yara dokuların fiziksel bütünlüēünün bozulmasıdır. Tüm yaralar komplike, dinamik biyokimyasal bir süreçle iyileşmektedir (67). Yara iyileşme süreci i ie geçmiş 4 temel basamaktan meydana gelmektedir .(68)

1. Hemostaz
2. İnflamasyon
3. Proliferasyon
4. Maturasyon ve remodelling

2.7.1 Hemostaz

Hemostaz damar hasarına karşı ortaya çıkan koruyucu fizyolojik bir yanıttır. Doku hasarının ilk saniyelerinde damar endotelinin bozulması sonrası plateletler trombojenik subendotelyal tabaka ile karşılaşarak agregre olur. Plateletlerden salınan vazoaktif maddeler ile meydana gelen vazokonstriksiyon ve trombosit ile fibrinden oluşan hemostatik kan pıhtısı oluşumu, yarayı saniyeler içinde tıkayarak kan kaybının önlenmesini sağlar (68).

Agregasyon sonrası trombositler aktive olarak çeşitli inflamatuvar sitokinlerin salınımını gerçekleştirir. Salınan mediatörler ekstresek ve intresek koagülasyon kaskadını başlatır. Trombin çözünebilir plazma fibrinojenini çözünmeyen bir fibrin pıhtısına dönüştürür ve inflamasyonun ileri aşamalarında inflamatuvar hücrelerin tutunmaları için iskele görevi görür (68).

Aynı zamanda trombosit degranülasyonu ile önemli büyüme faktörlerinin salınımı gerçekleşir. Platelet derive büyüme faktörü (PDGF) ile kemotaksis, transforming büyüme faktörü beta (TGF- β) ile ekstraselüler matriks sentezi, epidermal büyüme faktörü (EGF) ile epitelizasyon, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ile anjiogenez indüklenir (69,70). Salınan sitokin ve prostoglandinler küçük damarlarda vazodilatasyon ve vasküler geçirgenlik artışı sağlayarak nötrofiller, fagositler gibi inflamatuvar hücrelerin yara bölgesine geçişini kolaylaştırır ve yara iyileşmesinin inflamatuvar fazını başlatır.

2.7.2 İnflamasyon

Artmış vasküler permeabilite ve hücre göçü sonucu yarada proteinden zengin serum birikir. Yaklaşık 4 gün süren inflamasyon safhası erken ve geç faz olmak üzere ikiye ayrılır.

Erken inflamatuvar yanıtta 24-48 saat içerisinde hasarlı doku ile serumun karşılaşması sonucu kompleman sistemi aktive olur ve kemik iliğinden yeni nötrofil yapımını uyarır. Eş zamanlı olarak dakikalar içerisinde yara etrafındaki lökositlerin endotele yapışması sonucu lokal sitokinler olan kompleman C5, lökotrienler, trombosit aktive edici faktör salınımı gerçekleşir (71).

Ardından nötrofiller yara alanına gelerek kan damarlarındaki endotele tutunur. Nötrofillerden miyeloperoksidaz yoluyla üretilen proteolitik enzimler, bakteri ve yara kalıntılarının parçalanmasını sağlar (71). Bu sayede nötrofil bakteriyel kontaminasyonu önleyip, kalıntıları uzaklaştırarak temel işlevini gerçekleştirmiş olur.

Geç inflamatuvar yanıt 2. günden sonra monositlerin yara dokusuna çekilmesi ile başlamaktadır. Monositler bu evrenin en önemli hücresi olan makrofajlara dönüşür. Makrofajlar önemli sitokinler salgılayarak yara debridmanı, granülasyon dokusu oluşumu, matriks sentezi ve neovaskülarizasyon önemli roller üstlenirler. Makrofajlardan sentezlenen önemli mediatörlerden bazıları nitrik oksit (NO), PDGF, TGF- β , transforming growth factor alfa (TGF- α), fibroblast growth factor (FGF), insülin like growth factor (IGF) ve interlökin 1 (IL-1)'dir (72). Özellikle TGF- β yaranın ikinci gününden itibaren fibroblastlarda fenotipik değişikliklere ve sayıca artışa yol açarak kolajen sentezini ve yara kontraksiyonunu sağlar.

2.7.3 Proliferasyon Fazı

Bu faz 3. günden başlayıp 4. haftaya kadar devam eden reepitelizasyon ve granülasyon doku oluşumunu içeren süreci kapsamaktadır. Proliferasyon fazının esas hücreleri fibroblastlardır. Bu aşama fibrin pıhtısının makrofajlar tarafından parçalanması ile başlar. Ortaya çıkan sitokinlerin etkisi ile yara etrafındaki sağlam venüllerden oluşturulan endotel hücreleri yeni kapiller damarları meydana getirirken, perivasküler bağ dokudan yaraya göç eden fibroblastlar ve tip 3 kolajen birlikte yaranın üzerini kaplayarak granülasyon dokusunu oluşturur (73). Yara iyileşmesinin en önemli hücrelerinden olan fibroblastların proliferasyonu anjiyogenezis, granülasyon dokusunun temelini oluşturur.

Aktive olmuş makrofajlardan salınan PDGF ve TNF- α gibi sitokinler, fibroblastları keratinosit growth factor (KGF) üretmeye teşvik eder ve yaranın yeniden epitelizasyonunu indükler. Fibroblastlar fibronektin, elastin, vitronektin, kolajen ve tenasin gibi hücre yapışmasını, göçünü ve çoğalmasını kolaylaştıran yara matriksinin bileşenlerini üretir (74).

Vücutta en çok bulunan protein olan kolajenin sentezi yara iyileşmesinin ayrılmaz bir parçasıdır. Kolajen sentezi 14-21. günler arasında maksimum düzeye ulaşmaktadır.

Yara iyileşmesinde tip I ve tip III kolajen ön plana çıkmaktadır. Granülasyon dokusu başlangıçta yapısal proteini hızla üretilen daha zayıf bir form olan tip III kolajen ağından oluşurken, daha sonra bu yapı daha güçlü ve uzun iplikli tip I kolajen ile değiştirilir. Eş zamanlı yara biriken laktat ve adp kolajen sentezini güçlü bir şekilde uyarmaktadır (75,76).

Epitelizasyon yaralanmadan birkaç gün sonra yara kenarındaki epidermal kalınlaşma şeklinde başlamaktadır. Yara kenarındaki bazal hücreler hızla çoğalıp birbiri üzerinden göç ederek defekti kapatır (77). Epitel karşılıklı olarak birbirine değdiğinde kontakt inhibisyonla mitoz bölünme son bulur, yüzeyel tabakası keratinleşir (78). Kısmi kalınlıktaki yaralarda epitelizasyon 48 saate tamamlanır, dermisi de içeren tam kat yaralarda ise daha uzun sürebilmektedir.

2.7.4 Maturasyon ve Remodelling

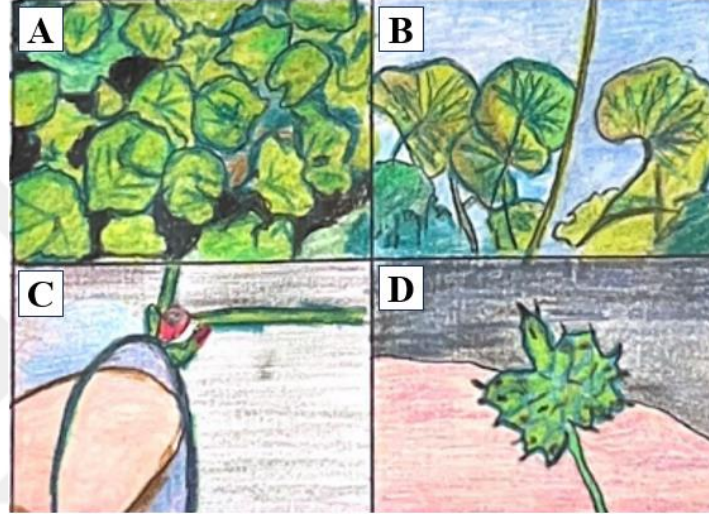
Sentezlenen kolajenin yeniden düzenlenmesi, skarın olgunlaşması ve yeniden şekillenmesi bu aşamada olmaktadır. Kolajen sentezinin yeni başladığı 10. günde başlayıp skarın tamamlandığı 6. aya kadar devam eder. Yara iyileşme sürecinin önemli bir aşamasıdır. Çünkü bu sürecin hızı, kalitesi ve üretilen matriksin miktarı doğrudan skar oluşumunu belirler (79).

Bu son aşama, skar matrisinin yeni bileşenlerinin sentezi ile bunların proteazlar tarafından parçalanması arasındaki denge ile karakterize edilir. Bu denge normal ve anormal skar oluşumunun (örneğin; atrofik skarlar, hipertrofik skarlar, keloidler) varlığını belirler. Bu aşama vasküler yapıların gerilemesi, fibroblastların miyofibroblastlara dönüşümü, geçici ekstraselüler matriksin (ESM) kalıcı bir kolajenöz matrisle değiştirilmesi ve inflamatuvar yanıtın kalıcı çözümü gibi faktörleri içermektedir (74).

Skarın yeniden şekillenmesi yaralanmadan sonra 6 ila 12 ay boyunca devam eder ve olgun, avasküler ve hücreli olmayan bir skarla sonuçlanır (80). Miyofibroblastlar yara kontraksiyonu ile yaranın kapanmasını sağlamaktadır. Yara gerim kuvveti hiçbir zaman yaralanmadan önceki seviyeye çıkamaz. Önceki gerim kuvvetinin maksimum %80'i kadar olabilmektedir.

2.8 Centella Asiatica

Güneydoğu Asya ülkelerinde 3000 yıldan uzun süredir çeşitli sağlık sorunlarının tedavisinde otsu bir bitki olan CEA kullanılmaktadır. Apicea familyasına ait olan CEA halk arasında Gotu Kola, Tiger Grass veya Indian Pennywort isimleriyle de tanınır (81). Bitki ince gövde, pembemsi çiçekler ve yuvarlak yapraklar barındırmaktadır (82).



Şekil 9: A-Centella asiatica bitkisi, B-Yaprakları, C ve D-Çiçekleri

Not: Resim kendi çizimimdir

Esas olarak Hindistan, Güneydoğu ABD, Çin, Madagaskar, Güney Afrika, Güney Amerika'nın doğu kısmı ve Meksika dahil olmak üzere her iki yarıkürenin sıcak ve nemli bölgelerinde yetişir (83). Çok farklı çevre koşullarında bulunabilir olması ve düşük maliyetli yetiştirme süreci bitkinin ön plana çıkmasını sağlamıştır (4).

“Her derde deva” olarak bilinen bitki 19. yüzyılda Hint Farmakopesi'ne sonrasında İngiltere, Çin, İtalya, Almanya, Polonya ve Hollanda Farmakopesi'sine dahil edilmiştir (84).

Geleneksel Asya tıbbında CEA küçük yaraları, yanıkları iyileştirmede, hipertrofik yara iyileşmesini önlemede ve özellikle egzamada anti-inflamatuar bir ajan olarak kullanılmaktadır. Bunların yanı sıra epilepsi, histeri, lepra, pruritis ve böcek ısırıklarında da kullanılmıştır (81).

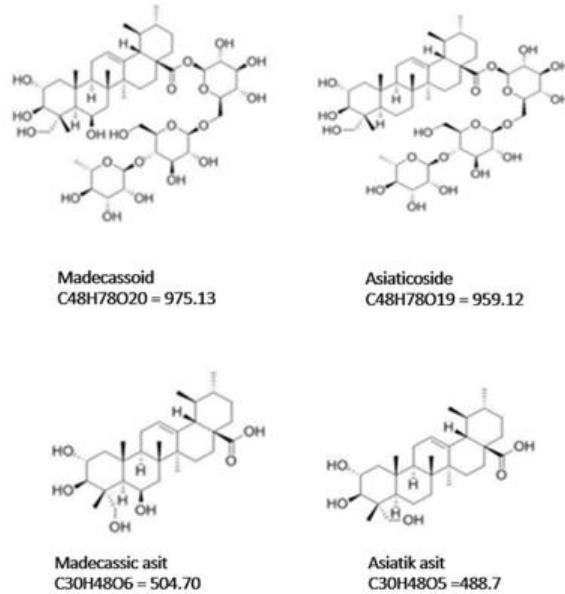
Günümüzde yara iyileşmesi, ülserden koruyucu, psikonöro-farmakolojik (bilişsel etkiler), anti-nosiseptif, anti-inflamatuar, anti-mikrobiyal, immünomodülatör, anti-proliferatif, anti-mutajenik, anjiyogenetik, anti-oksidan, anti-piretik, diüretik , anti-viral, anti-neoplastik özellikleri bilinmektedir (81,84).

2.8.1 Kimyasal özellikleri

CEA' dan izole edilen en önemli bileşenler centelloidler olarak bilinen triterpenoid saponinlerdir. Saponinler tüm CEA bileşenlerinin %1 ila %8'ini oluşturur (85). İçeriğindeki başlıca triterpenler asiatic asit, asiaticoside, madecassoside, brahmoside, madecassic asittir ve brahmik asittir. Değişken miktar esas olarak bitkinin kökenine bağlıdır ve HPLC-UV yöntemi kullanılarak belirlenebilir (86). Farmakolojik aktivitesinden de esas sorumlu olan kimyasal bileşenler; asiaticoside, asiatic asit, madecassoside ve madecassic asittir (84).

CEA ayrıca uçucu yağlar (%0,1), flavonoidler, tanenler, fitosteroller, amino asitler ve şekerler dahil olmak üzere başka bileşenler de içerir.

Geleneksel tıpta kullanılan CEA preparatları oral formda (tabletler ve damlalar), topikal ilaçlar (krem, merhem ve toz), enjeksiyonlar (subkutan, intramuskuler) ve harici/dahili homeopatik preparatlar şeklinde uygulanabilmektedir (84).



Şekil 10: *Centella asiatica* bileşenlerinin kimyasal yapısı

2.8.2 Centella Asiaticanın Yara İyileşmesi Üzerine Etkisi

Triterpen bileşikleri olan asiatic asit, madecassic asit, asiaticoside ve madecassoside, CEA' nın yara iyileşmesinden sorumlu ana bileşenleridir. Etkileri in vitro ve in vivo deneyleri içeren çok sayıda bilimsel çalışmada hem ekstraktları hem de triterpen bileşikleri için gösterilmiştir (7,14). Terpenoidlerin en yararlı etkileri tip I kolajen üretimi ile skar olgunlaşmasının sağlanması, inflamatuvar reaksiyonun azalması, fibronektin artışı ve miyofibroblast üretimi olarak gösterilebilir (87).

CEA' nın etanolik ekstraktının wistar albino ratlar üzerinde insizyon, eksizyon ve ölü boşluk yara modellerinde yapılan bir deneysel çalışmada hem normal hem de deksametazon baskılanmış ratlarda yara iyileşmesini kolaylaştırdığı gözlenmiştir. Ekstraktın insizyon yara modelinde yara kopma kuvvetini, epitelizasyon ve yara kontraksiyonunu arttırdığı izlenmiştir. Ölü boşluk yarasında granülasyon dokusunu ve hidroksiprolin içeriğini artırırken, tüm yara modellerinde deksametazonun iyileşme üzerine olan etkisini zayıflatmıştır (88).

CEA ekstratı (Madecassol®) kullanılarak yapılan bir çalışmada yanık ve ameliyat sonrası hipertrofik yara izlerini önleyici etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (89).

Asya asidi, CEA'nın en etkili bileşenlerinden olup insan fibroblastlarında TNFAIP6 ekspresyonunu indükleyerek hücre dışı matrisin yeniden şekillenmesine ve inflamasyonun düzenlenmesine katkıda bulunmaktadır.(90)

Asiaticoside anjiyogenezi uyarak kan damarlarının gerginliği ve elastikiyetinde artışı tetiklemektedir. Asiaticoside ayrıca hidroksiprolin miktarı, gerilme mukavemeti ve kolajen içeriğinde artış sağlamaktadır. Ayrıca kobaylarda delme yaralarında veya deneysel olarak indüklenen diyabetli kobayların gecikmiş tip yaralarında epitelizasyonu iyileştirdiği gözlenmiştir (87).

Sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, topikal olarak uygulanan bileşiğin (%0,2) iyileşen dokulardaki enzimatik ve non- enzimatik antioksidan seviyesini artırdığı gözlenmiştir (91).

Lu ve ark'ı in-vitro bir çalışmada; DNA mikrodizi analizini kullanarak asiaticosidin (30 µg/mL), insan dermal fibroblastlarının gen ekspresyonunda değişiklikler oluşturduğunu, ortaya koymuştur. Ayrıca asiaticosidin, tip I ve tip III prokollajen mRNA düzeyi ve protein düzeyini arttırdığını saptamışlardır (92,93). Sonrasında Lee ve ark'ı yaptıkları başka bir çalışmada; asiaticosidin TGF-β uyarımı ile Smad 2, Smad 3'ün fosforilasyonunu sağladığını ve sonrasında Smad 3, Smad 4'ün birbirine bağlanarak çekirdeğe taşındığını gözlemlemişlerdir. Bunların sonucunda insan dermal fibroblast hücrelerinde tip I kolajen sentezinin indüklediğini göstermişlerdir (94).

Liu ve ark.'ı bir hayvan deneyinde %8 CEA kremin diyabetin kronik ve dirençli bir komplikasyonu olan diyabetik kutanöz ülser yaralarının iyileşme hızını artırdığını gözlemlemişlerdir (95).

2.8.3 Diğer Hastalıklar Üzerine Olan Etkisi

CEA ekstratı ve tripentenler serbest oksijen radikal temizleyicisi superoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz aktivitelerini artırarak, nükleer faktör eritroid-2 ile ilişkili faktör 2'yi aktive ederek nöroinflamasyonu baskılar ve kognitif fonksiyonları iyileştirir (96). Ayrıca nöron bakımından sorumlu brain derivate nörotrofik factor (BDNF) artırdığı bu mekanizmalar çerçevesinde Parkinson ve Alzheimer hastalıklarında nöroinflamasyon, oksidatif stres, mitokondriyal işlev bozukluğu ve nörotrofik faktör bozuklukları açısından olumlu etkileri olduğu saptanmıştır (9,97,98).

Endokrin hastalıklarda özellikle tip 2 diyabet, osteoporoz ve obezitenin tedavisinde umut verici bir ajan olarak ön plana çıkmaktadır. Asiyatik asit obezitede etkiliyken, madecassoside osteolitik kemik hastalıklarının tedavisi için potansiyel bir aday olarak gösterilmiştir (98,99). Hem diyabetik hayvan modeli hem de obezite hayvan modelinde CEA ile yapılan çalışmalarda glutatyon, katalaz ve SOD aktivitelerini arttırdığını, TNF- α, interlökin 1 beta (IL-1β) ve interlökin 4 (IL-4) miktarını etkili bir şekilde azaltarak antioksidan aktivite sağladığı gösterilmiştir (100).

Yapılan çalışmalarda CEA oksidatif stres üzerine olan pozitif etkileriyle ilaca bağlı karaciğer toksisitesini etkili bir şekilde iyileştirdiği, gastrik mukozal hasarını iyileştirdiği,

H. pylori enfeksiyonunu azalttığı, pankreatit, kolit ve sindirim sistemi maligniteleri üzerinde tedavi edici etkisi olduğu gözlenmiştir (14).

Solunum sistemi hastalıkları üzerindeki etkisi asiyatik asit ve asiaticoside üzerinden olmaktadır. Pulmoner fibrozis, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve akciğer hasarını azaltma ve akciğer kanseri tedavisinde etkili olabileceğini gösteren hayvan çalışmaları mevcuttur (101,102).

CEA'nın jinekolojik hastalıklar üzerindeki terapötik etkisinin esas olarak asiyatik asit kaynaklı olup bu etkinin apoptozisi etkileyerek inflamatuvar faktörlerin üretimini azalttığı ve hücre döngüsü ilerlemesini etkilediği düşünülmektedir. Bu amaçla endometriozis, pelvik inflamatuvar hastalık, yumurtalık ve meme kanseri tedavisinde etkili olabileceği deneysel çalışmalar ile gösterilmiştir (14,103,104).

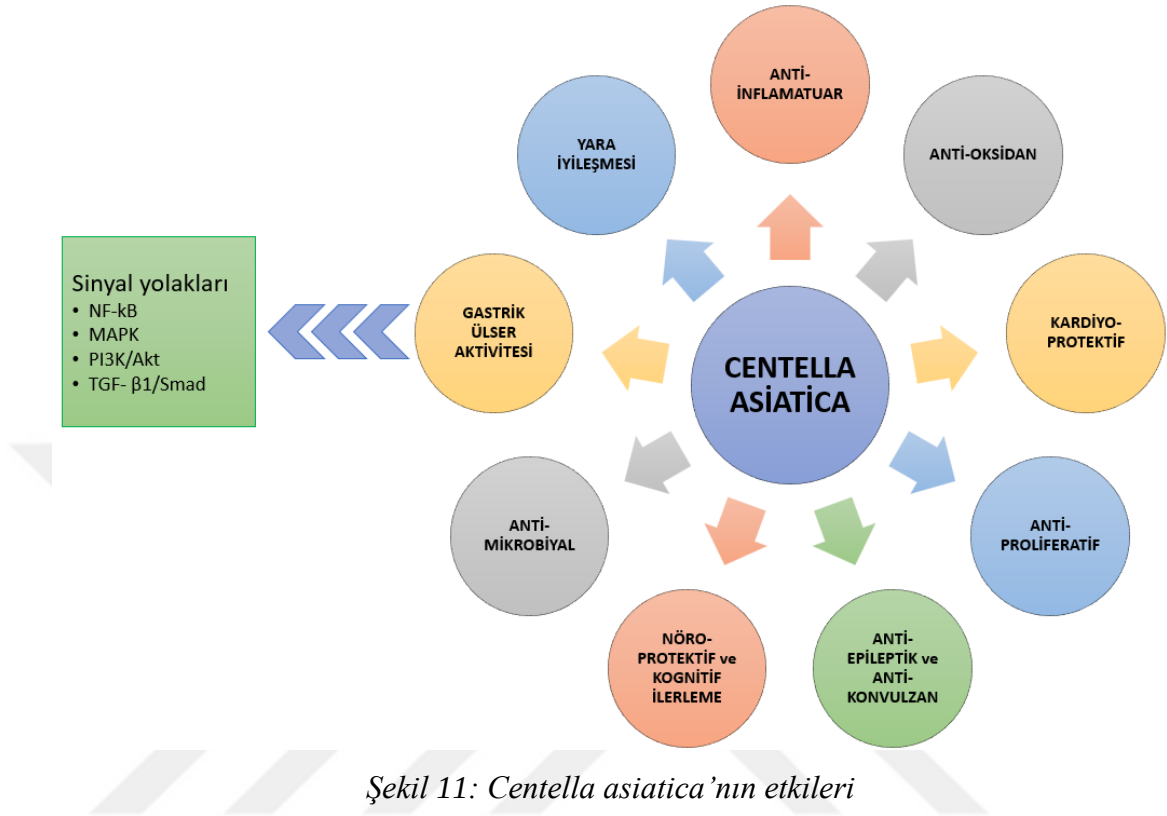
CEA ayrıca oral submukoz fibrozis, sepsis, migren, glokom, periodontit, lösemi ve osteolitik kemik hastalıklarında da etkili olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (14).

Yapılan çalışmalarda *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus gallinarum*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter*, *Salmonella typhi*, *Stafilakokus aureus*, *Bacillus subtilis* dahil pek çok bakteri üzerinde antibakteriyel etkisi gösterilmiştir (10).

Metanol ekstratı ve metanol ile hazırlanan ekstratlarla in-vivo çalışmalarda VZV, HSV-1, HSV-2 ve HBV üzerine olan antiviral etkisi bulunmuştur (11).

Candida albicans, *Aspergillus niger* ve *Aspergillus flavus* üzerinde de antifungal etkisi saptanmıştır (105).

Bir emülsiyon ve bir hidrojel preparasyonunda kullanılan *C. asiatica* ekstraktından %2,5 ve %5 oluşturulan kozmetik formülün, 4 haftalık bir çalışma sırasında 25 gönüllüde cildin nem durumunu arttırdığı, epidermal su kaybını azalttığı ve anti-inflamatuvar özellikler gösterdiği saptanmıştır (106).



2.8.4 Toksisite

Sistemik kullanımda kalıcı, majör bir yan etki, mortal veya mutajen potansiyel gözlemlenmemiştir. 250 ve 500 mg'lık dozlardaki C. asiatica standart ekstraktının, tekli ve çoklu dozlarda oral olarak uygulanan insan deneklerde iyi tolere edildiği bulunmuştur. CYP450 enzim inhibisyon çalışması ve ağır metal içerik analizi, tıbbi gıda bitkisi olarak güvenli kullanımını ortaya koymuştur (107).

Bunun yanı sıra bitki ekstraktının yaraların iyileşmesinde kronik kullanımı bazı durumlarda cilt tahrişine ve kontakt dermatite neden olmuştur (108).

Ham bitki ekstraktının ağız yoluyla uygulanmasından sonra birkaç vakada gastrointestinal rahatsızlık görülmüştür (109).

3 GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız randomize kontrollü bir hayvan deneyi çalışmasıdır. Bu çalışma Bezm-i Alem Vakıf Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından 31/10/2023 tarihli ve E.127860 sayılı karar ile onaylanmıştır. Bu projedeki hayvan deneyi Şubat 2024 tarihinde Bezm-i Alem Vakıf Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi'nde gerçekleştirilmiştir.

Projemiz Sağlık Bilimleri Üniversite'si Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'nin Tıpta Uzmanlık Proje desteğiyle gerçekleştirilmiştir. Çalışma 5199 numaralı “Hayvanları Koruma Kanunu” ile Tarım ve Köy İşleri Bakanlığı'nın ilgili yönetmeliklerine uyularak gerçekleştirilmiştir.

3.1 Deney Hayvanlarının Hazırlanması ve Deneysel İşlem

Bu deneysel çalışma tavşanlarda tam kat burun kıkırdağı ve mukozayı içeren septal perforasyon modelinde, CEA'yı intranazal uygulayarak nazal septum perforasyonundaki kapanma durumuna etkisini makroskopik olarak değerlendirmeyi, yara yerindeki iyileşme sürecini takip etmeyi ve CEA'nın muhtemel tedavi edici etkisinin histopatolojik incelemelerle değerlendirilmesini amaçlamaktadır.

Çalışmamızda kullanılan tavşanlar *Oryctolagus* (*O. Cuniculus*) cinsi Yeni Zellanda suşu albino tavşanlar olup, 6-10 aylık, erkek ve ağırlıkları 3000-4000 gram arasında olacak şekilde seçildiler. Hayvanlar çalışma süresince ortalama $22\pm 2^{\circ}\text{C}$ sıcaklık, %60–70 bağıl nemde, 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık ortamda özel deney kafeslerinde tutuldular. Tavşanların standart besinleri ve taze musluk suyu kullanılarak ad-libitum şeklinde sürekli olarak beslenmeleri sağlandı.

Tavşanlar 6 tanesi kontrol grubu, 5 tanesi sham grubu ve 6 tanesi deney grubu olacak şekilde 3'e ayrılmıştır.

Tablo 1: Deney grupları ve hayvan sayıları

Deney Grubu	Deneyde Kullanılan Hayvan Sayısı
A: Kontrol Grubu (Sıvı Parafin)	6
B: Sham Grubu	5
C: Deney Grubu (Centella asiatica)	6
Toplam Tavşan Sayısı	17



Şekil 12: Deneyde kullanılan tavşanların yaşam alanı

Çalışmaya dahil edilen 17 tavşanın nazal septumu anterior rinoskopi ile yapılan muayenede septum patolojileri ve enfeksiyon açısından değerlendirildi. Yapılan septal muayenelerinde herhangi bir patolojiye rastlanmamıştır.



Şekil 13: Nazal septum muayenesi

3.2 Anestezi Uygulaması

Tüm tavşanlara aynı prosedür uygulandı. Pre-anestezik medikasyonda ketamin intramusküler (i.m.) 50 mg/kg (Ketalar® 10 ml flakon, Pfizer) ve anestezik ajan olarak ksilazin hidroklorid intramusküler 5 mg/kg (Basilazin 25 ml %2 flakon, Bavet) yapıldı. İşlem esnasında tavşanlar spontan solunuma bırakıldı. Anestezi derinliği ekstremiteler çekme refleksi ve kornea refleksi ile değerlendirildi. Tavşanlara işlem sonrası ve sonrasında ağrı için intramusküler metamizol (Novalgin® 2ml, Sanofi) 30 mg/kg enjekte edildi.

Tablo 2: Deneyde kullanılan anestezi ve analjezik ajanlar

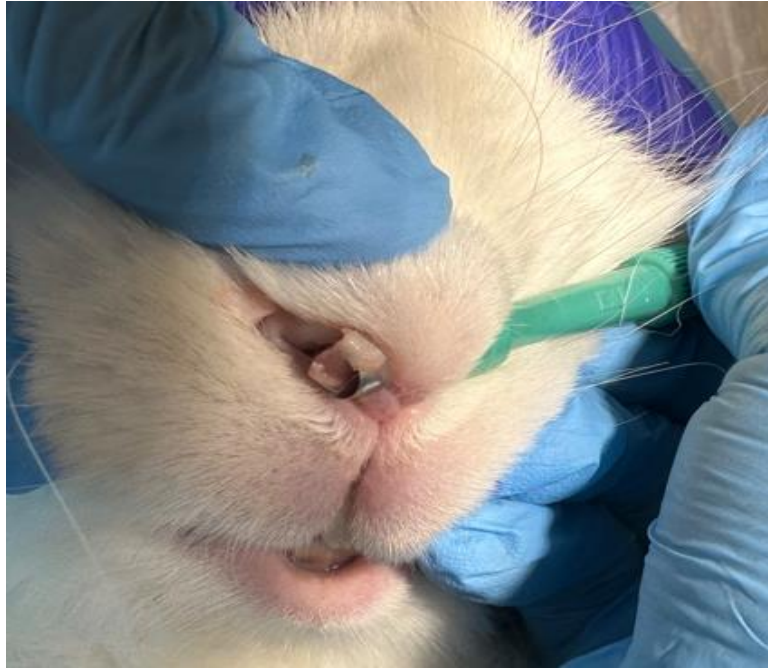
AJAN	DOZ	VERİLİŞ ŞEKLİ	ETKİ SÜRESİ
Pre-Anestezi Ketamin	50 mg/kg	İntramuskuler	8-10 dk
Anestezi Ksilazin Hidroklorit	İndüksiyon 5 mg/kg	İntramuskuler	30-40 dk
Analjezik Metamizol	30 mg/kg	İntramuskuler	6-7 saat

3.3 Cerrahi İşlem

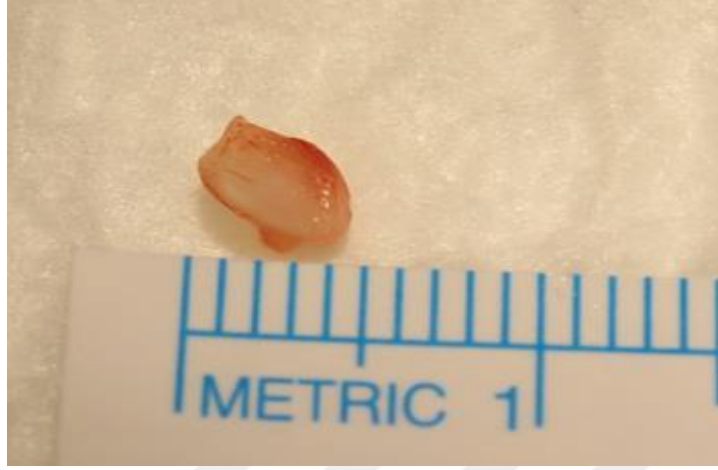
Hayvanların beslenmeleri cerrahi prosedürden yaklaşık 6 saat önce kesildi. Anestezik ve analjezik ajanlar intramusküler uygulandı. Yaklaşık 10-15 dk beklendikten sonra tavşanların anestezi derinliği değerlendirildi. Uygun anestezi derinliğine ulaşan tavşanların burnu nazal spekulum ile açılarak kolumellanın yaklaşık 0,5 cm gerisinden cerrahi punch yardımıyla 0,5 cm lik kıkırdak ve mukoza tam kat geçilerek çıkarıldı ve sirküler perforasyon oluşturuldu.



Şekil 14: Deneyde kullanılan cerrahi aletler



Şekil 15: Septal perforasyon oluşturulması

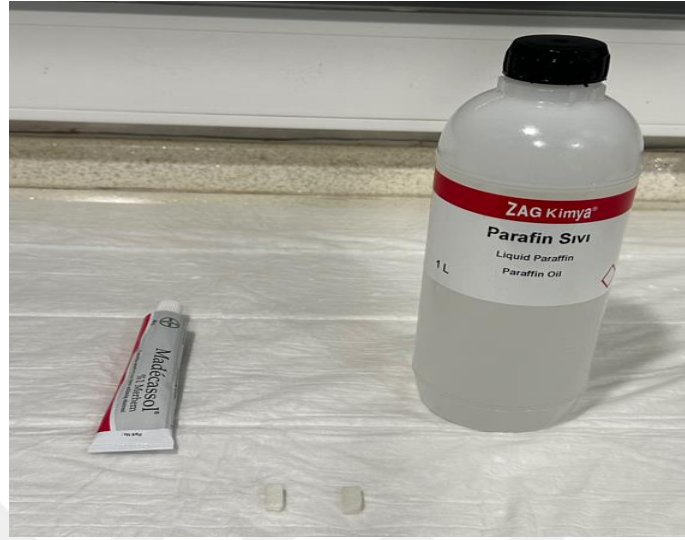


Şekil 16: Eksize edilen tam kat septum örneği



Şekil 17: Septal perforasyon oluşturulmuş tavşan nazal septumu

Önceden hazırlanmış 5x5 mm boyutlu emilebilir hemostatik jelatin süngere 1 gram sıvı parafin sürülerek kontrol grubundaki 6 tavşanın sol nazal pasajına yerleştirildi. İlaç grubundaki 6 tavşana 5x5 mm boyutlu emilebilir hemostatik jelatin süngere 1 gram CEA (Madecassol®) sürülerek sol nazal pasajdan benzer şekilde yerleştirildi. Sham grubundaki 5 tavşanda ise perforasyon sonrası herhangi bir işlem uygulanmadı.



Şekil 18: Deneyde kullanılan centella asiatica, sıvı parafin ve jelatin süngerler

Tablo 3: Deneyde kullanılan farmakolojik ajanlar

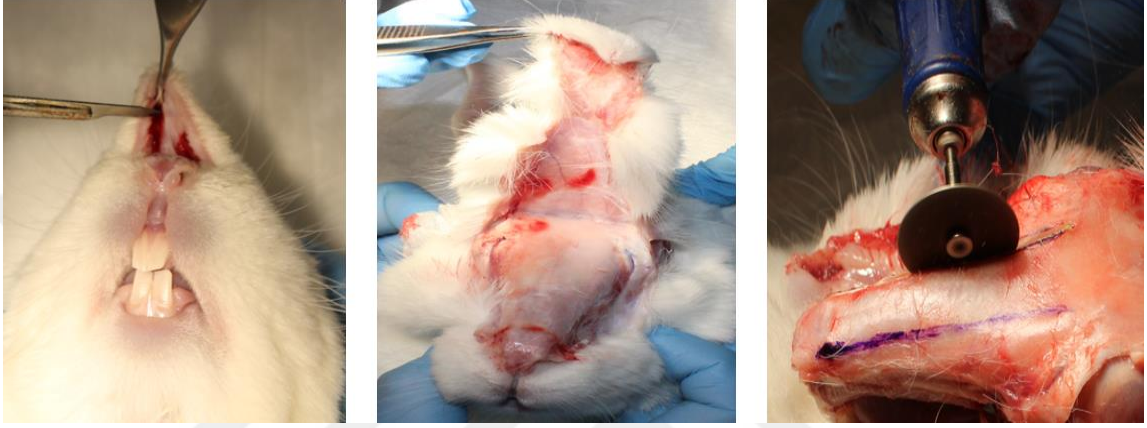
AJAN	DOZ	UYGULAMA YOLU	VERİLİŞ SIKLIĞI
A Grubu Sıvı Parafin (Kontrol Grubu)	1 gr	Sol nazal kaviteye topikal olarak jelatin süngere sürülerek	Günde 1 kere
C Grubu Centella Asiatica (Deney Grubu)	1 gr	Sol nazal kaviteye topikal olarak jelatin süngere sürülerek	Günde 1 kere

14. günün sonunda yüksek doz ketamin hidroklorid ve ksilazin hidroklorür uygulanarak derin anestezi ile tavşanlar sakrifiye edildi.

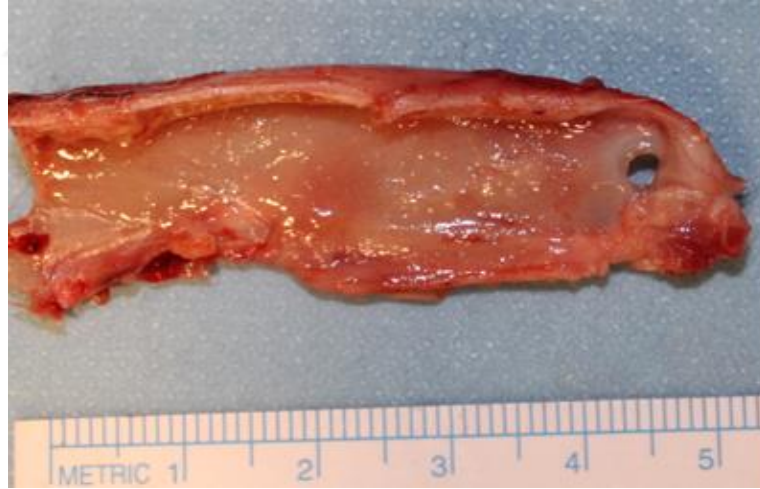
Tavşanlarda nazal septum cerrahisinde Alkan ve ark.'ı transkolumellar insizyon ile açık teknik kullanmışlardır.(110). Septuma ulaşmak için ise Wong ve ark'ı orta hat lateral osteotomiler kullanmışlardır (111). Bu yöntemleri birleştiren Cengiz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise lateral bazlı flap tekniği ile transvers ve lateral osteotomiler kullanılmıştır (112).

Bu teknikler ışığında biz de transkolumellar insizyon ile açık teknik kullanarak posterior bazlı flap oluşturduk. Septumun tamamının çıkarılması için elektronik testere ile

orta hat, lateral ve transvers osteotomiler yapıldı. Üst lateral kartilajlar kranialden kaudale doğru ayrılarak septum ortaya konulup, septum kıkırdak ve kemik birleşik şekilde eksize edildi. Alınan örnekler A, B, C harfleriyle adlandırılmak suretiyle kaplara konularak %10 formaldehit solüsyonu ile fikse edilip histopatolojik incelemeye gönderildi.

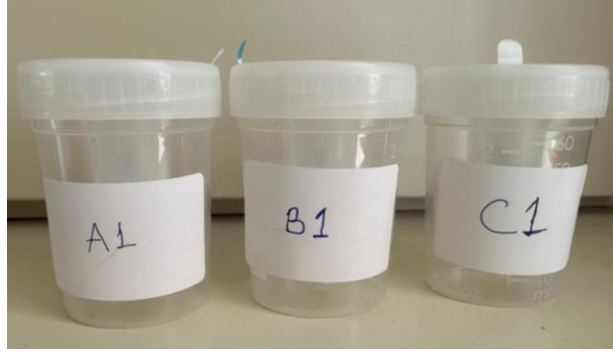


Şekil 19: Septum eksizyonu sırasında cerrahi işlem basamakları



Şekil 20: Eksize edilen ve histopatolojik incelemeye giden septum speysmeni

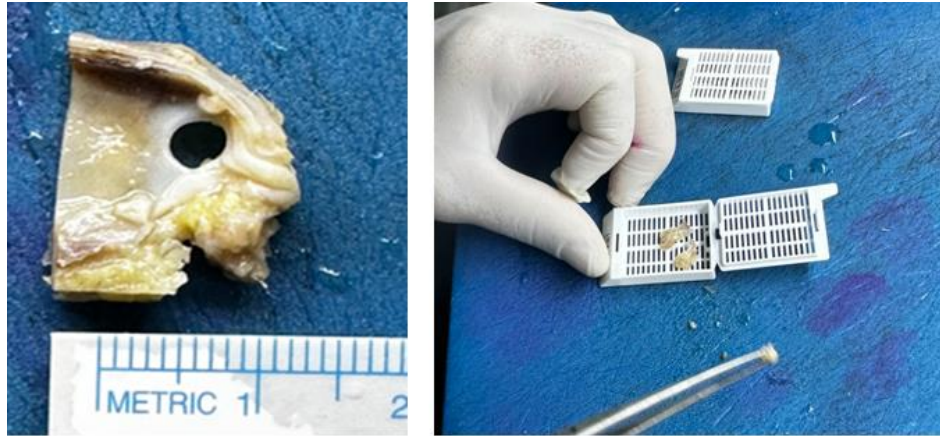
Tavşanların doku örneklerinin histopatolojik incelemesi, İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı laboratuvarında aynı patolog tarafından yapıldı. Patolog örneklerin incelemesini tamamlarken hangi materyalin hangi gruptan olduğunu bilmeden değerlendirme yaptı.



Şekil 21: Eksize edilen septal speysmenlerin konulduğu numaralandırılmış kaplar

3.4 Histopatolojik İnceleme

Operasyon sonrası her bir tavşana ait nazal septum materyali %10'luk tamponlu formol solüsyonu içeren ayrı biopsi kaplarına alınarak kodlandı. Tamponlu formolde 24 saat tespit edilen speysmenlerde patoloji uzmanı tarafından septal perforasyon ve çevresini içeren en az 1x1 cm'lik alan tamamen örneklenerek kasetlendi ve doku takip cihazına (Leica ASP 300S) yerleştirildi. Doku takip işlemi sonrası doku gömme cihazı (Shandon Histocentre 3) kullanılarak parafin blok haline getirildi. Rotary mikrotom (Thermo) ile blokların her birinden 4 mikron kesitler halinde iki adet lam hazırlandı. Deparafinizasyon sonrasında lamların biri hematoksilin-eozin (Shandon Harris Hematoxylin-Eosin Y -UK) ile otomatik boyama kapama cihazında (Sakura Tissue Tek Film) boyanarak preparat haline getirildi. Diğer ise Masson-trichrome (Bio-Optica spesial stains kit, Milano- İtaly) ile protokole uygun olarak manuel boyandı. Alınan septal perforasyon speysmenleri makroskopik ve histopatolojik olarak değerlendirildi.



Şekil 22: 10x10 mm'lik kesilen septum speysmeni ve speysmenin kasetlenmesi

Histomorfolojik Değerlendirme: Nazal septum perforasyon alanı ve çevresine ait lamalar patoloji uzmanı tarafından ayrı ayrı değerlendirilerek skorlandı. Epitel dejenerasyon ve rejenerasyonu, akut ve kronik iltihap hücresi varlığı, eozinofil varlığı, dev hücre varlığı, kapiller damar yoğunluğu, fibroblast varlığı, granülasyon dokusu miktarı, kıkırdak doku dejenerasyon ve rejenerasyonu hematoxilen – eozin lamalarda; kolajen varlığı ise Masson-trikrom boyalı lamalarda subjektif olarak değerlendirildi. Değerlendirme Olympus CX41 RF (Japan) trinoküler ışık mikroskopunda x40, x100, x200 ve x400 objektifte değerlendirildi ve adapte dijital kamera (Olympus EP50) ile mikrofotografı çekildi. Histopatolojik değerlendirme 0 →hiç yok, 1 → hafif derece, 2 → orta derece, 3→ağır (ileri) derece olacak şekilde gruplandırılarak yapıldı.

Septal perforasyonun makroskopik kapanma oranları aynı uzaklıktan, aynı ışık altında aynı fotoğraf makinesi Canon EOS 1200D ile çekilen materyal fotoğrafları üzerinden yapıldı. Değerlendirmede perforasyon oluşturulduğundaki alan ile deney sonu alanlar ImageJ programı ile ölçülerek küçülme miktarları açısından karşılaştırıldı.



Şekil 23: ImageJ programında perforasyon boyutunun ölçülmesi

3.5 İstatiksel Analiz

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov, shapiro-wilk testi ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde Kruskal-wallis ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare testi, ki-kare test koşulları sağlanmadığında fischer testi kullanıldı. Analizlerde SPSS 28.0 programı kullanılmıştır.



4 BULGULAR

Deney 18 tavşan olarak planlanmış ancak deneyin başlangıcında sham grubundaki 1 adet tavşan anestezi nedeniyle kaybedilmiş ve deney 17 tavşan ile tamamlanmıştır.

4.1 Makroskopik Bulgular



Şekil 24: Makroskopik olarak tam kapanmış septal perforasyon materyali

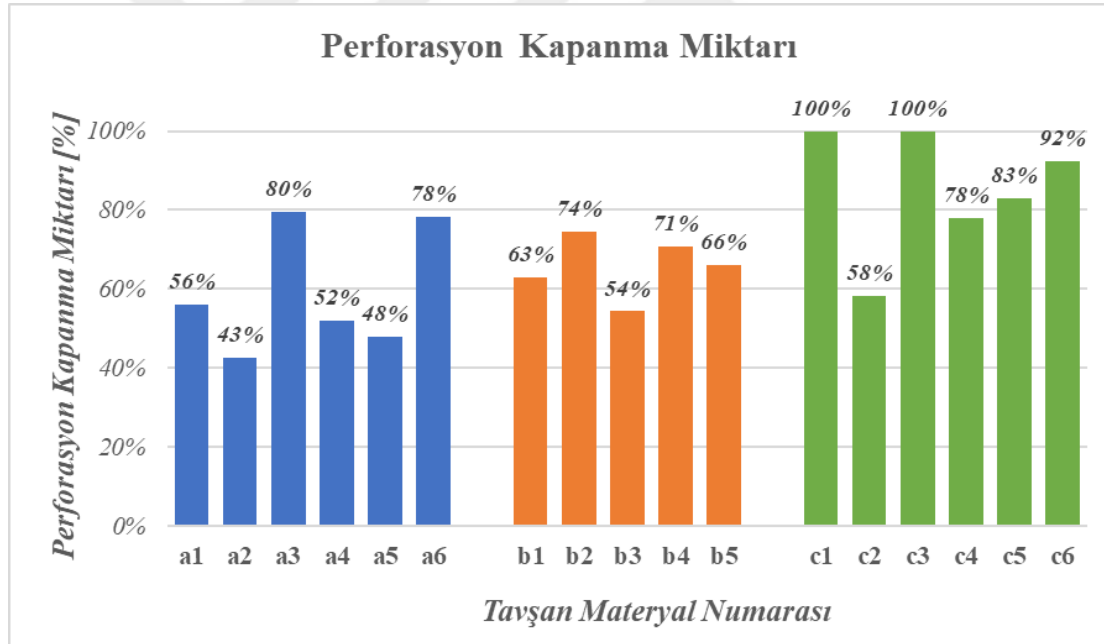
Makroskopik olarak CEA grubundaki 2 tavşanın septal perforasyonu tamamen kapanmışken, kontrol ve sham gruplarında hiçbir tavşanda tam kapanma olmamıştır.

Tablo 4: Deney başlangıcı ve deney sonu perforasyon miktarındaki değişimler

	İlk Alan [mm ²]	Son Alan [mm ²]	Küçülme miktarı [mm ²]	Ortalama Küçülme Miktarı [mm ²]	Standart Sapma
a1	19,63	8,62	11,01	11,66	3,09
a2		11,29	8,34		
a3		4,01	15,62		
a4		9,43	10,20		
a5		10,21	9,43		
a6		4,29	15,35		
b1	19,63	7,28	12,35	12,90	1,52
b2		5,02	14,61		
b3		8,97	10,66		
b4		5,73	13,91		
b5		6,67	12,97		

c1	19,63	0,00	19,63	16,75	3,13
c2		8,19	11,45		
c3		0,00	19,63		
c4		4,34	15,29		
c5		3,32	16,31		
c6		1,48	18,15		

Defektin makroskopik kapanmasını değerlendirmek için ImageJ programı kullandı. Perforasyon sonrası ilk alan 19,635 mm² ölçülmüştür. Materyal fotoğrafları üzerinden dijital ortamda aynı kişi tarafından yapılan ölçümlerde septal perforasyon kapanma alanı açısından bakıldığında CEA grubunda kontrol ve sham grubuna göre belirgin kapanma gözlenmiştir.



Şekil 25: Perforasyon kapanma yüzdelerini gösteren grafik

Tablo 5: Perforasyon küçülme miktarının gruplara göre dağılımı

		¹ Grup A	² Grup B	³ Grup C	p
Perforasyon küçülme miktarı					
Perforasyon küçülme miktarı (mm ²)	Ort.±ss	11.66 ± 3.09	12.90 ± 1.52	16.74 ± 3.13	0.037* ^K
	Medyan	10.60	12.96	17.23	

^K Kruskal-wallis (Mann-whitney u test) /* ³Grup C ile ¹Grup A arası fark p<0,05 (0,042)

Yapılan istatistiksel analiz sonucunda ilaç etken grupta kontrol grubuna kıyasla perforasyonun istatistiksel anlamlı olarak daha çok kapandığı gözlenmiştir ($p<0,05$).

4.2 Mikroskopik Bulgular

Çalışma 18 adet tavşan ile başlanmış, sham grubundaki 1 hayvanın anestezi sonrası ilk gün kaybedilmesi sonucu deney 17 hayvan ile tamamlanmıştır. Bu hayvanların %29,4'ü (5 hayvan) sham grubunda, %35,3'ü (6 hayvan) kontrol grubunda ve %35,3'ü (6 hayvan) ise etken ilaç grubundadır. Patolojik bulguların tüm hayvanlardaki dağılımına ilişkin özet sonuçlar aşağıdaki tabloda yer almaktadır.

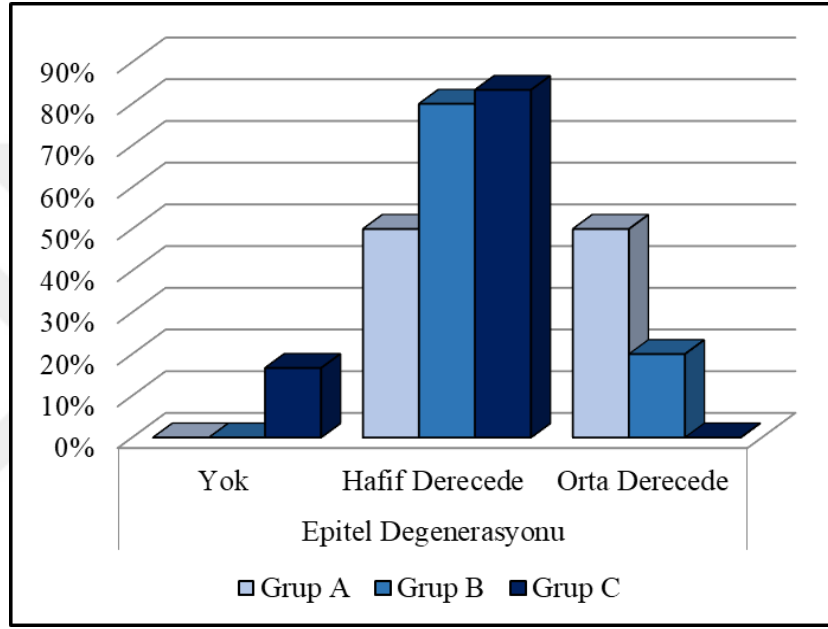
Tablo 6: Histopatolojik parametrelerin dağılımı

	Min-Mak	Medyan	Ort. $\pm$ ss/n-%
<i>Epitel Dejenerasyonu</i>			
Yok			1 5.9%
Hafif Derecede			12 70.6%
Orta Derecede			4 23.5%
Epitel Dejenerasyonu	0.00 - 2.00	1.00	1.18 $\pm$ 0.53
<i>Epitel Rejenerasyonu</i>			
Hafif Derecede			2 11.8%
Orta Derecede			11 64.7%
İleri Derecede			4 23.5%
Epitel Rejenerasyonu	1.00 - 3.00	2.00	2.12 $\pm$ 0.60
<i>Akut İltihap Hücresi Varlığı</i>			
Yok			3 17.6%
Hafif Derecede			7 41.2%
Orta Derecede			5 29.4%
İleri Derecede			2 11.8%
Akut İltihap Hücresi Varlığı	0.00 - 3.00	1.00	1.35 $\pm$ 0.93
<i>Kronik İltihap Hücresi Varlığı</i>			
Yok			1 5.9%
Hafif Derecede			11 64.7%
Orta Derecede			5 29.4%
Kronik İltihap Hücresi Varlığı	0.00 - 2.00	1.00	1.24 $\pm$ 0.56
<i>Eozinofil Varlığı</i>			
Yok			3 17.6%
Hafif Derecede			7 41.2%
Orta Derecede			7 41.2%
Eozinofil Varlığı	0.00 - 2.00	1.00	1.24 $\pm$ 0.75

	Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%	
<i>Dev Hücre Varlığı</i>				
Yok			15	88.2%
Hafif Derecede			2	11.8%
Dev Hücre Varlığı	0.00 - 1.00	0.00	0.12 ± 0.33	
<i>Kapiller Damar Yoğunluğu</i>				
Hafif Derecede			10	58.8%
Orta Derecede			5	29.4%
İleri Derecede			2	11.8%
Kapiller Damar Yoğunluğu	1.00 - 3.00	1.00	1.53 ± 0.72	
<i>Fibroblast varlığı</i>				
Hafif Derecede			9	52.9%
Orta Derecede			4	23.5%
İleri Derecede			4	23.5%
Kapiller Damar Yoğunluğu	1.00 - 3.00	1.00	1.71 ± 0.85	
<i>Granülasyon Dokusu Miktarı</i>				
Yok			1	5.9%
Hafif Derecede			7	41.2%
Orta Derecede			6	35.3%
İleri Derecede			3	17.6%
Granülasyon Dokusu Miktarı	0.00 - 3.00	2.00	1.65 ± 0.86	
<i>Kolajen Varlığı</i>				
Yok			5	29.4%
Hafif Derecede			7	41.2%
Orta Derecede			2	11.8%
İleri Derecede			3	17.6%
Kolajen Varlığı	0.00 - 3.00	1.00	1.18 ± 1.07	
<i>Kıkırdak Dejenerasyonu</i>				
Yok			13	76.5%
Hafif Derecede			3	17.6%
Orta Derecede			1	5.9%
Kıkırdak Dejenerasyonu	0.00 - 2.00	0.00	0.29 ± 0.59	
<i>Kıkırdak Rejenerasyonu</i>				
Yok			14	82.4%
Hafif Derecede			3	17.6%
Kıkırdak Rejenerasyonu	0.00 - 1.00	0.00	0.18 ± 0.39	

4.2.1 Epitel Dejenerasyonu

17 hayvandan kontrol grubunda 3 tavşanda hafif derecede, 3 tavşanda orta derecede, sham grubunda ise 4 tavşanda hafif derecede, 1 tavşanda orta derecede epitel dejenerasyonu görülmüştür. İlaç etken C grubundaki tavşanların 5'inde hafif derecede epitel dejenerasyonu izlenmiş, 1'inde hiç dejenerasyon görülmemiştir.



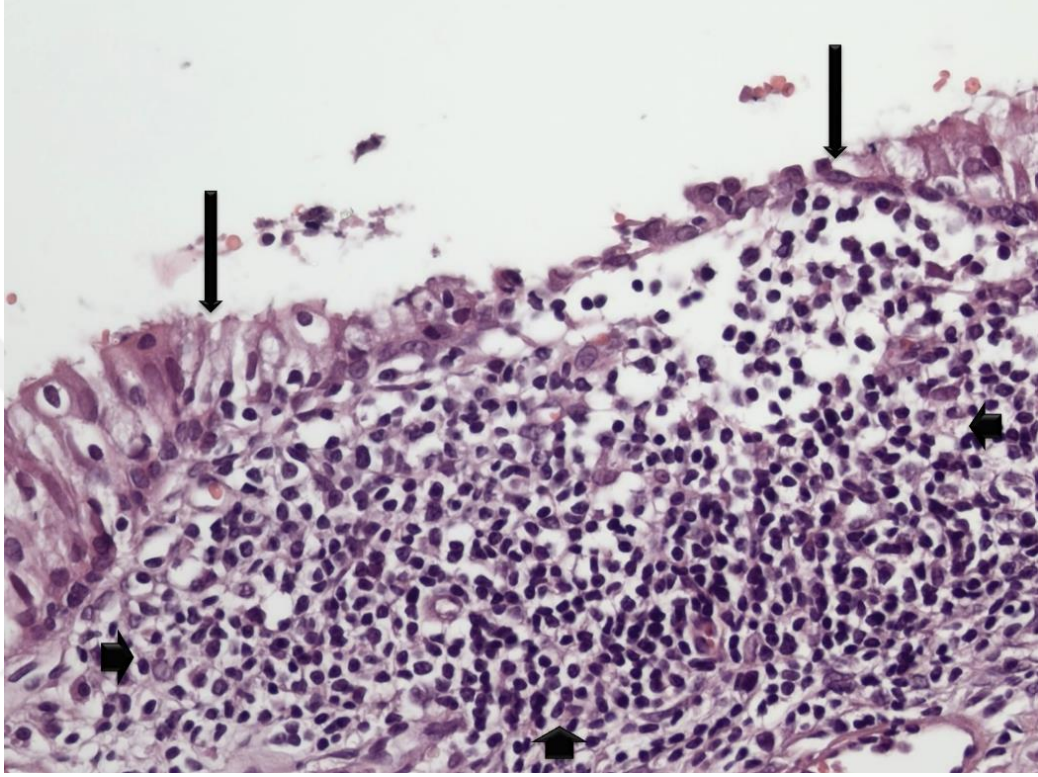
Şekil 26: Epitel dejenerasyonun gruplara göre dağılımı

Tablo 7: Epitel dejenerasyonun istatistiksel incelemesi

		Grup A		Grup B		Grup C		p
<i>Epitel Dejenerasyonu</i>								p>0.05 ^{x²}
Yok	n-%	0	0.0%	0	0.0%	1	16.7%	
Hafif Derecede	n-%	3	50.0%	4	80.0%	5	83.3%	
Orta Derecede	n-%	3	50.0%	1	20.0%	0	0.0%	
Epitel Dejenerasyonu	Ort.±ss	1.50 ± 0.55		1.20 ± 0.45		0.83 ± 0.41		0.092 ^κ
	Medyan	1.50		1.00		1.00		

^κ Kruskal-wallis (Mann-whitney u test) / ^{x²} Ki-kare test (Fischer test)

A, B ve C grupları arasında **epitel dejenerasyonu** açısından anlamlı ($p>0.05$) farklılık gözlenmemiştir.

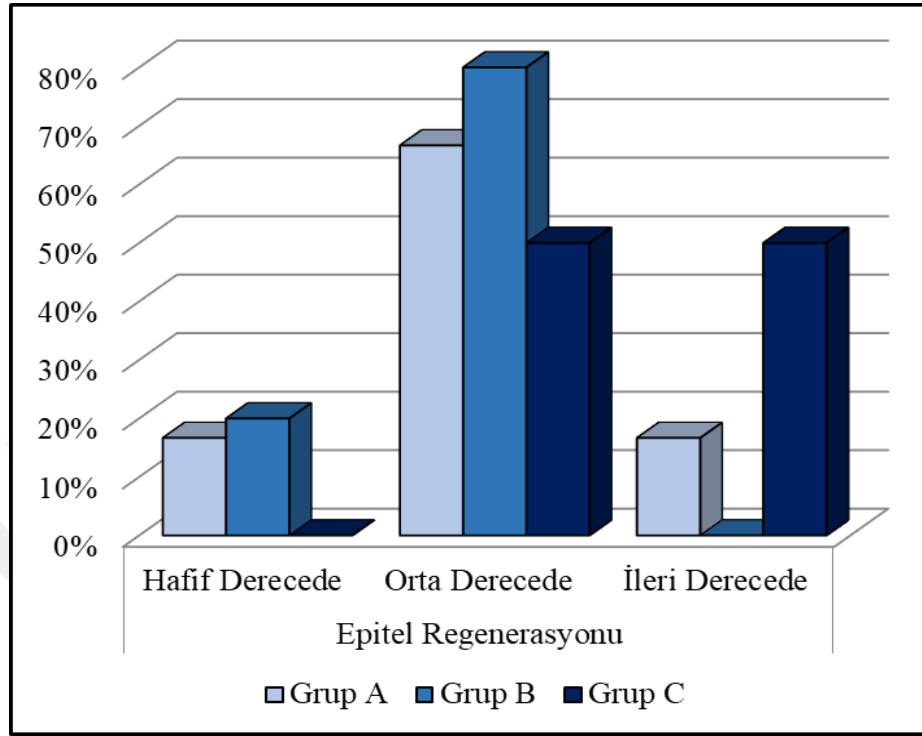


Şekil 27: Dejenere epitel + kronik iltihabi infiltrasyon

Dejenere yüzey epitelini (uzun ok) infiltre eden yoğun kronik iltihabi infiltrasyon. (Kısa oklar arası) H&Ex200

4.2.2 Epitel Rejenerasyonu

Histopatolojik inceleme sonucu kontrol grubunda 4 tavşanda orta derecede, 1 tavşanda hafif derecede, 1 tavşanda ileri derecede; sham grubundaki 4 tavşanda orta derecede, 1 tavşanda hafif derecede epitel rejenerasyonu izlenmiştir. CEA grubundaki 6 tavşanın 3'ünde ileri derecede, 3'ünde orta derecede epitel rejenerasyonu gözlenmiştir.



Şekil 28: Epitel rejenerasyonun gruplara göre dağılımı

Tablo 8: Epitel rejenerasyonun istatistiksel incelemesi

		Grup A		Grup B		Grup C		p
<i>Epitel Rejenerasyonu</i>								p>0.05 ^{X²}
Hafif Derecede	n-%	1	16.7%	1	20.0%	0	0.0%	
Orta Derecede	n-%	4	66.7%	4	80.0%	3	50.0%	
İleri Derecede	n-%	1	16.7%	0	0.0%	3	50.0%	
Epitel Rejenerasyonu	Ort.±ss	2.00 ± 0.63		1.80 ± 0.45		2.50 ± 0.55		0.125 ^K
	Medyan	2.00		2.00		2.50		

^K Kruskal-wallis (Mann-whitney u test) / ^{X²} Ki-kare test (Fischer test)

A, B ve C grupları arasında **epitel rejenerasyonu** açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (p>0.05).



Şekil 29: Rejenere epitel + fibrozis

Rejenere epitel (uzun ok) komşuluğunda orta yoğunlukta kolajenize fibrozis (kısa oklar arası) (C: septal kıkırdak) H&Ex100

4.2.3 Akut ve Kronik İltihap Hücresi

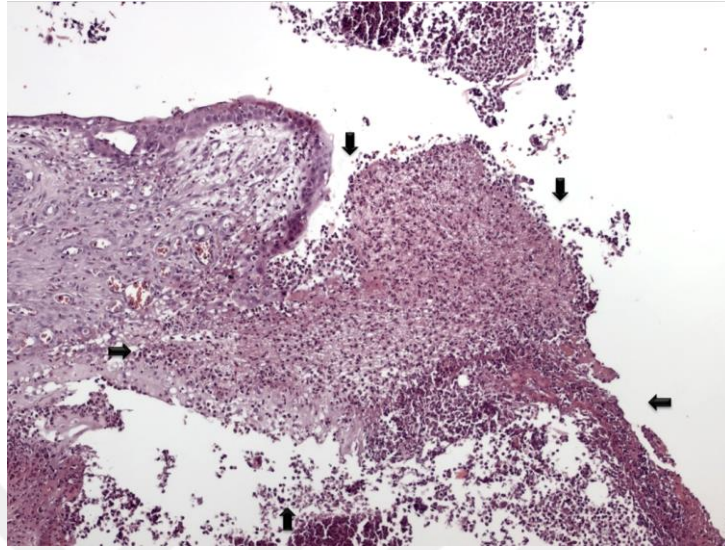
A, B ve C grupları arasında **akut iltihap hücresi açısından** anlamlı ($p>0.05$) farklılık görülmemiştir.

A, B ve C grupları arasında **kronik iltihap hücresi açısından** anlamlı ($p>0.05$) farklılık görülmemiştir.

Tablo 9: Akut ve kronik iltihap hücresi varlığının istatistiksel incelemesi

		Grup A		Grup B		Grup C		p
Akut İltihap Hücresi Varlığı								
Yok	n-%	1	16.7%	1	20.0%	1	16.7%	p>0.05 ^{X²}
Hafif Derecede	n-%	2	33.3%	3	60.0%	2	33.3%	
Orta Derecede	n-%	2	33.3%	1	20.0%	2	33.3%	
İleri Derecede	n-%	1	16.7%	0	0.0%	1	16.7%	
Akut İltihap Hücresi Varlığı	Ort.±ss	1.50 ± 1.05		1.00 ± 0.71		1.50 ± 1.05		0.607 ^K
	Medyan	1.50		1.00		1.50		
Kronik İltihap Hücresi Varlığı								
Yok	n-%	0	0.0%	0	0.0%	1	16.7%	p>0.05 ^{X²}
Hafif Derecede	n-%	4	66.7%	3	60.0%	4	66.7%	
Orta Derecede	n-%	2	33.3%	2	40.0%	1	16.7%	
Kronik İltihap Hücresi Varlığı	Ort.±ss	1.33 ± 0.52		1.40 ± 0.55		1.00 ± 0.63		0.479 ^K
	Medyan	1.00		1.00		1.00		

^K Kruskal-wallis (Mann-whitney u test) / ^{X²} Ki-kare test(Fischer test)



Şekil 30: Akut inflamasyon + ülserasyon

Septal perforasyon alanında ülserasyon ve yoğun akut inflamasyon. (oklar arası)

H&Ex200

4.2.4 Eozinofil Varlığı ve Dev Hücre Varlığı

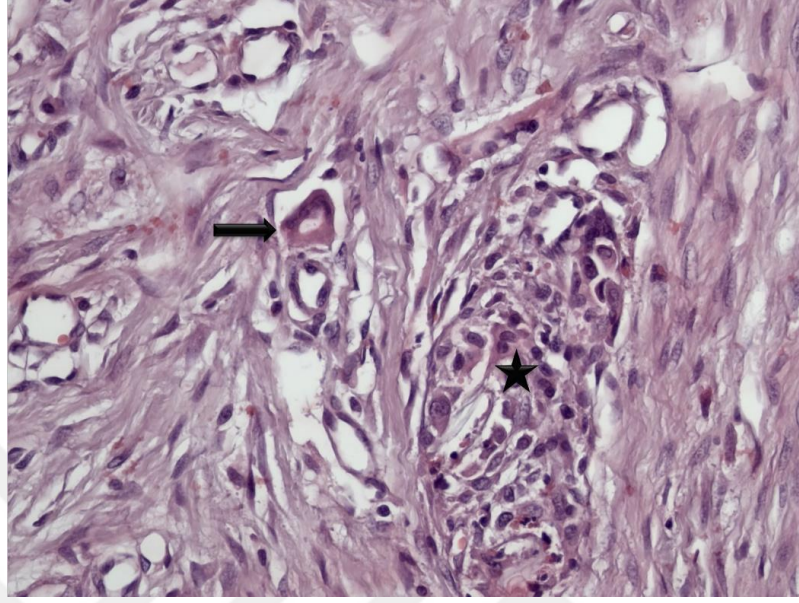
A, B ve C grupları arasında **eozinofil varlığı** açısından anlamlı ($p>0.05$) farklılık görülmemiştir.

A, B ve C grupları arasında **dev hücre varlığı** açısından anlamlı ($p>0.05$) farklılık görülmemiştir.

Tablo 10: Eozinofil ve dev hücre varlığının istatistiksel incelemesi

		Grup A		Grup B		Grup C		p
Eozinofil Varlığı								p>0.05 ^{X²}
Yok	n-%	1	16.7%	2	40.0%	0	0.0%	
Hafif Derecede	n-%	1	16.7%	2	40.0%	4	66.7%	
Orta Derecede	n-%	4	66.7%	1	20.0%	2	33.3%	0.287 ^K
Eozinofil Varlığı	Ort.±ss	1.50 ± 0.84		0.80 ± 0.84		1.33 ± 0.52		
	Medyan	2.00		1.00		1.00		
Dev Hücre Varlığı								p>0.05 ^{X²}
Yok	n-%	5	83.3%	5	100%	5	83.3%	
Hafif Derecede	n-%	1	16.7%	0	0.0%	1	16.7%	
Dev Hücre Varlığı	Ort.±ss	0.17 ± 0.41		0.00 ± 0.00		0.17 ± 0.41		0.641 ^K
	Medyan	0.00		0.00		0.00		

^K Kruskal-wallis (Mann-whitney u test) / ^{X²} Ki-kare test(Fischer test)



Şekil 31: Dev hücre + granülom oluşumu

Granülasyon dokusunda dev hücre (ok) ve düzensiz granülom oluşumu (yıldız)

H&Ex400

4.2.5 Kapiller Damar Yoğunluğu

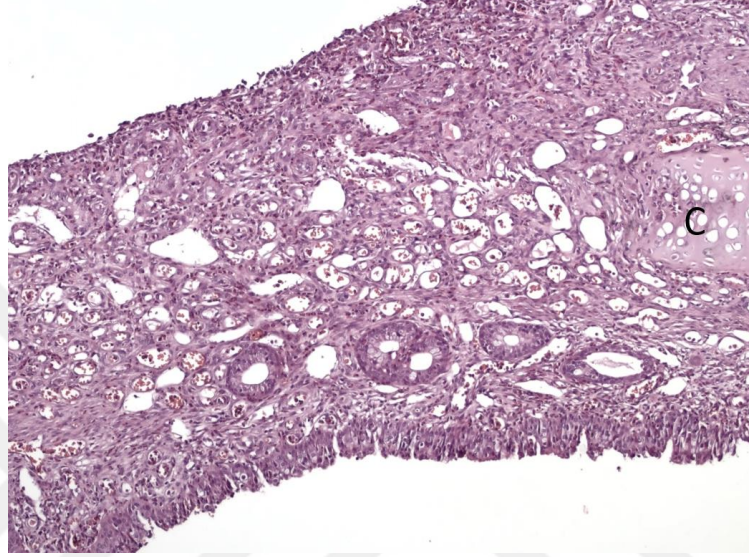
Histopatolojik inceleme sonucunda kontrol grubundaki 5 tavşanda hafif derecede, 1 tavşanda orta derecede iken sham grubundaki 4 tavşanda hafif derecede, 1 tavşanda orta derecede kapiller damar yoğunluğu saptanmıştır. ilaç etken grubundaki 2 tavşanda ileri derecede, 3 tavşanda orta derecede, 1 tavşanda ise hafif derecede kapiller damar yoğunluğu saptanmıştır.

Tablo 11: Kapiller damar yoğunluğunun istatistiksel incelemesi

		Grup A		Grup B		Grup C		p
<i>Kapiller Damar Yoğunluğu</i>								p>0.05 ^{X²}
Hafif Derecede	n-%	5	83.3%	4	80.0%	1	16.7%	
Orta Derecede	n-%	1	16.7%	1	20.0%	3	50.0%	
İleri Derecede	n-%	0	0.0%	0	0.0%	2	33.3%	
Kapiller Damar Yoğunluğu	Ort.±ss Medyan	1.17 ± 0.41 1.00 ³		1.20 ± 0.45 1.00 ³		2.17 ± 0.75 2.00		0.027 ^K

^K Kruskal-wallis (Mann-whitney u test) / ^{X²} Ki-kare test(Fischer test)/ ³Grup C ile fark p<0.05

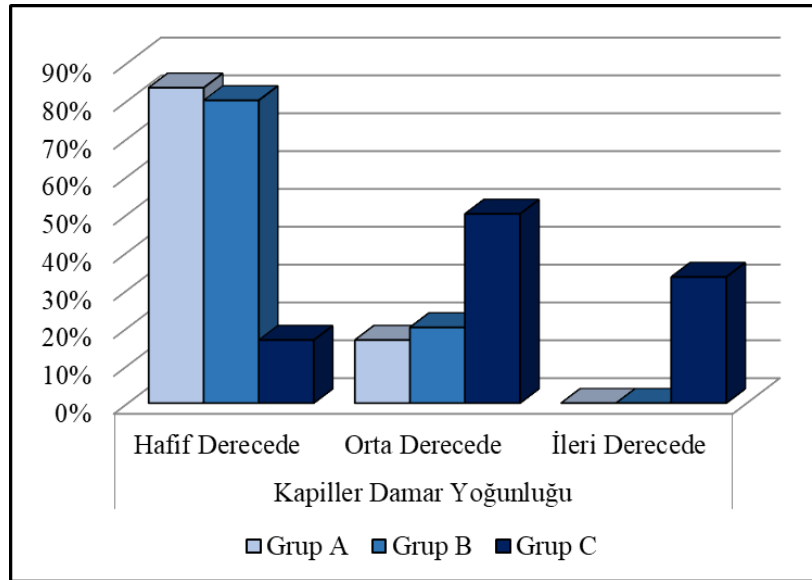
C grubunda *kapiller damar yoğunluğu* A ve B grubundan *anlamlı olarak daha yüksek saptandı. ($p<0.05$)* A ve B grubu arasında *kapiller damar yoğunluğu açısından* anlamlı farklılık görülmemiştir. ($p>0.05$).



Şekil 32: Granülasyon dokusu

Kapanmış septal perforasyon alanında bol kapiller damarlar, fibroblast hücreleri ve orta derecede inflamasyondan oluşan granülasyon dokusu. (C: septal kıkırdak)

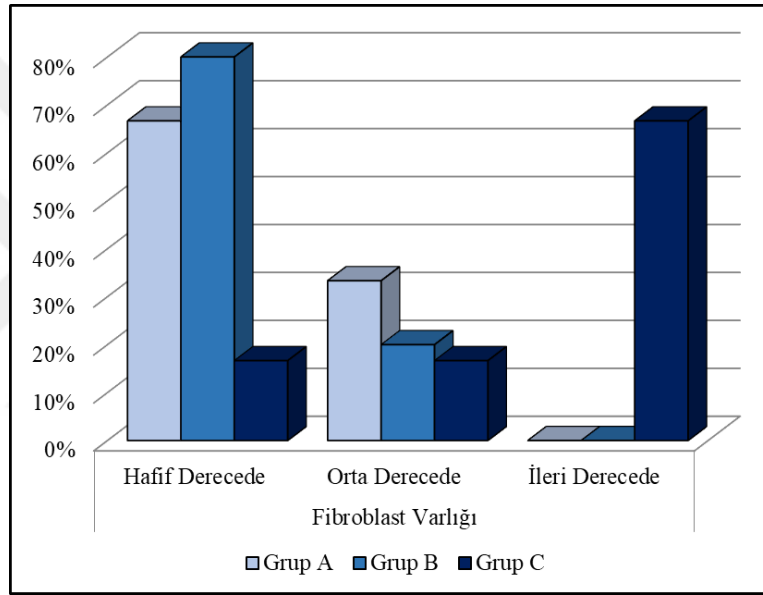
H&Ex100



Şekil 33: Kapiller damar yoğunluğunun gruplara göre dağılımı

4.2.6 Fibroblast Varlığı

Histopatolojik inceleme sonucunda kontrol grubunda 6 tavşanın 4'ünde hafif derecede, 2'sinde orta derecede fibroblast varlığı gözlenirken, sham grubunda 5 tavşanın 4'ünde hafif derece, 1'inde orta derecede fibroblast varlığı saptanmıştır. CEA grubundaki 4 tavşanda ileri derecede, 1 tavşanda orta derecede, 1 tavşanda da hafif derecede fibroblast varlığı gözlenmiştir. Kontrol ve sham gruplarında ileri derecede fibroblast varlığı izlenen preparat bulunmamaktadır.



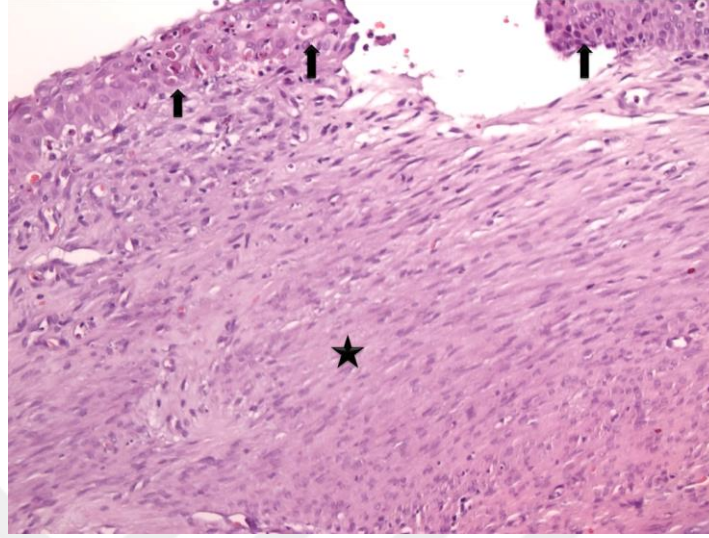
Şekil 34: Fibroblast miktarının gruplara göre dağılımı

C grubunda **fibroblast varlığı** A ve B grubundan **anlamli olarak daha yüksek saptandı** ($p < 0.05$). A ve B grubu arasında **fibroblast varlığı** açısından anlamlı ($p > 0.05$) farklılık görülmemiştir.

Tablo 12: Fibroblast varlığının istatistiksel incelemesi

		Grup A		Grup B		Grup C		p
<i>Fibroblast Varlığı</i>								p>0.05 ^{X²}
Hafif Derecede	n-%	4	66.7%	4	80.0%	1	16.7%	
Orta Derecede	n-%	2	33.3%	1	20.0%	1	16.7%	
İleri Derecede	n-%	0	0.0%	0	0.0%	4	66.7%	
Fibroblast Varlığı	Ort.±ss	1.33 ± 0.52		1.20 ± 0.45		2.50 ± 0.84		<i>0.025</i> ^K
	Medyan	1.00 ³		1.00 ³		3.00		

^K Kruskal-wallis (Mann-whitney u test) / ^{X²} Ki-kare test(Fischer test)/ ³Grup C ile fark $p < 0.05$

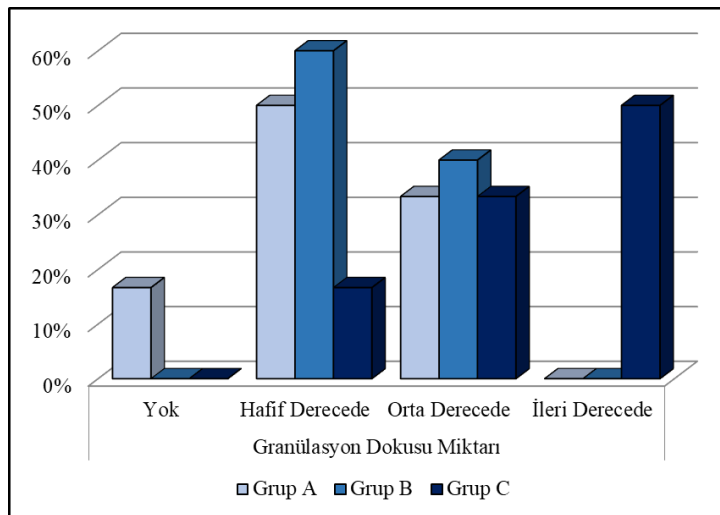


Şekil 35: Fibroblast varlığı + epitel dejenerasyonu

Yara yerinde yüzeyde dejenere - inflame epitel (ok) altında içşi hücrelerden oluşan yoğun fibroblastik proliferasyon. (yıldız) H&Ex200

4.2.7 Granülasyon Dokusu

Histopatolojik inceleme sonucunda kontrol grubundaki 2 tavşanda orta derecede, 3 tavşanda hafif derecede granülasyon dokusu saptanırken, 1 tavşanda granülasyon dokusuna rastlanmamıştır. Sham grubunda ise 2 tavşanda orta derecede, 3 tavşanda hafif derecede granülasyon dokusu izlenmiştir. CEA grubunda ise 3 tavşanda ileri derecede, 2 tavşanda orta derecede, 1 tavşanda ise hafif derecede granülasyon dokusu saptanmıştır.



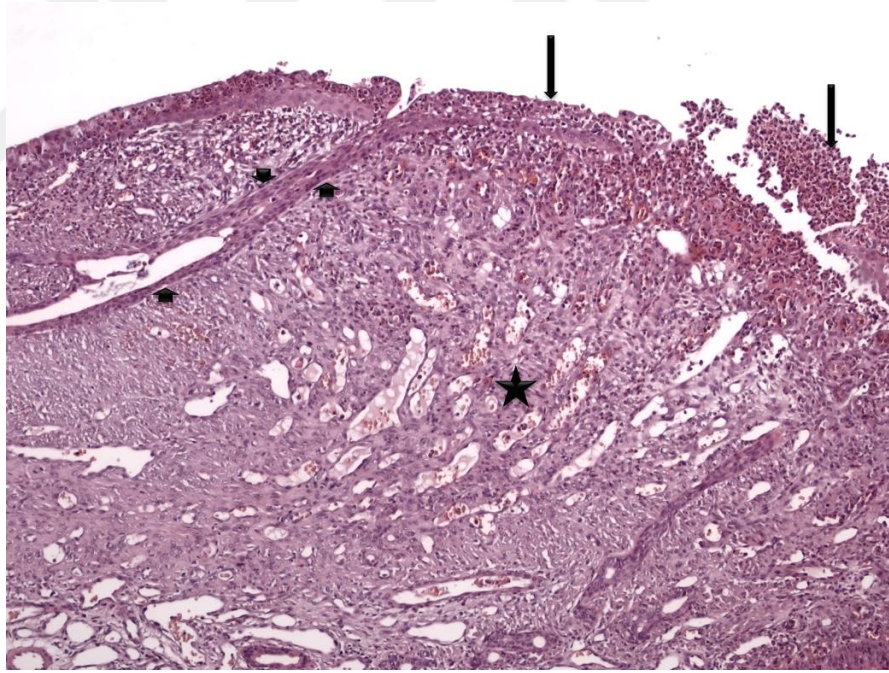
Şekil 36: Granülasyon dokusunun gruplara göre dağılımı

A, B ve C grupları arasında **granülasyon dokusu miktarı** açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0.05$).

Tablo 13: Granülasyon dokusu miktarının istatistiksel incelemesi

		Grup A		Grup B		Grup C		p
<i>Granülasyon Dokusu Miktarı</i>								p>0.05 ^{x2}
Yok	n-%	1	16.7%	0	0.0%	0	0.0%	
Hafif Derecede	n-%	3	50.0%	3	60.0%	1	16.7%	
Orta Derecede	n-%	2	33.3%	2	40.0%	2	33.3%	
İleri Derecede	n-%	0	0.0%	0	0.0%	3	50.0%	
Granülasyon Dokusu Miktarı	Ort.±ss	1.17 ± 0.75		1.40 ± 0.55		2.33 ± 0.82		0.058 ^k
	Medyan	1.00		1.00		2.50		

^k Kruskal-wallis (Mann-whitney u test) / ^{x2} Ki-kare test(Fischer test)/ ³Grup C ile fark $p<0.05$



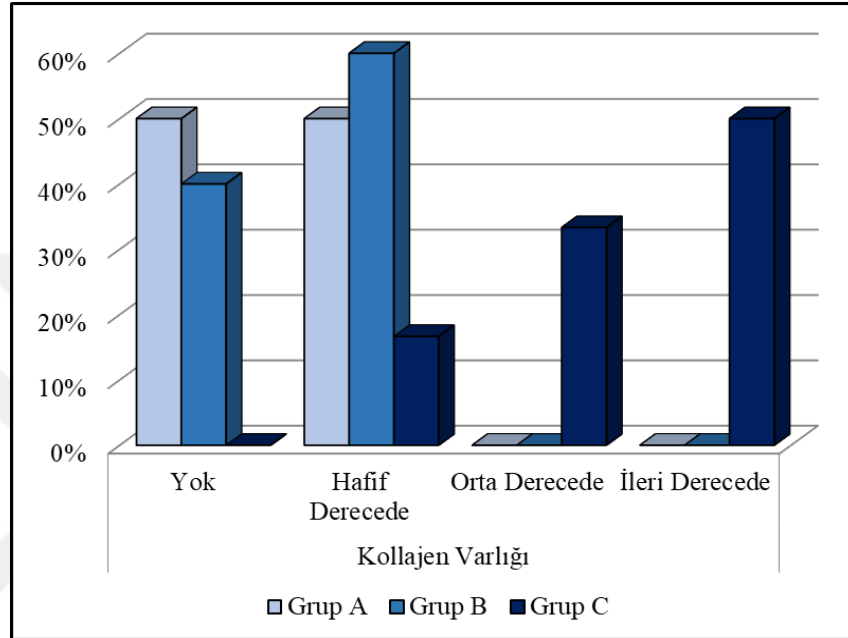
Şekil 37: Granülasyon dokusu + epitel rejenerasyonu + ülserasyon

Perforasyon alanında yüzeyde ülserasyon (uzun ok) ve ülser tabanında yoğun granülasyon dokusu. (yıldız) (Kısa ok: Rejenere çok katlı yassı epitel) H&Ex100

4.2.8 Kolajen Varlığı

Histopatolojik inceleme sonucunda kontrol grubunda 3 tavşanda hafif derecede kolajen varlığı bulunurken, 3 tavşanda hiç kolajen izlenmemiştir. Sham grubunda 3

tavşanda hafif derecede kolajen varlığı saptanırken, 2 tavşanda hiç kolajen izlenmemiştir.İlaç etken grupta 3 tavşanda ileri derecede, 2 tavşanda orta derecede, 1 tavşanda hafif derecede kolajen varlığı saptanmış.



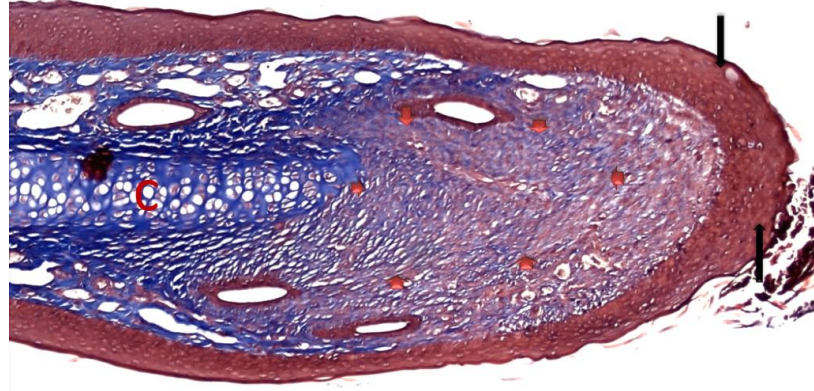
Şekil 38: Kolajen varlığının gruplara göre dağılımı

C grubunda **kolajen varlığı** A ve B grubundan **anlamli olarak daha yüksek saptandı** ($p<0.05$). A ve B grubu arasında **kolajen varlığı açısından** anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0.05$).

Tablo 14: Kolajen varlığının istatistiksel incelemesi

		Grup A		Grup B		Grup C		p
<i>Kolajen Varlığı</i>								p>0.05 ^{x2}
Yok	n-%	3	50.0%	2	40.0%	0	0.0%	
Hafif Derecede	n-%	3	50.0%	3	60.0%	1	16.7%	
Orta Derecede	n-%	0	0.0%	0	0.0%	2	33.3%	
İleri Derecede	n-%	0	0.0%	0	0.0%	3	50.0%	
Kolajen Varlığı	Ort.±ss	0.50 ± 0.55		0.60 ± 0.55		2.33 ± 0.82		0.006 ^K
	Medyan	0.50 ³		1.00 ³		2.50		

^K Kruskal-wallis (Mann-whitney u test) / ^{x2} Ki-kare test(Fischer test)/ ³Grup C ile fark $p<0.05$

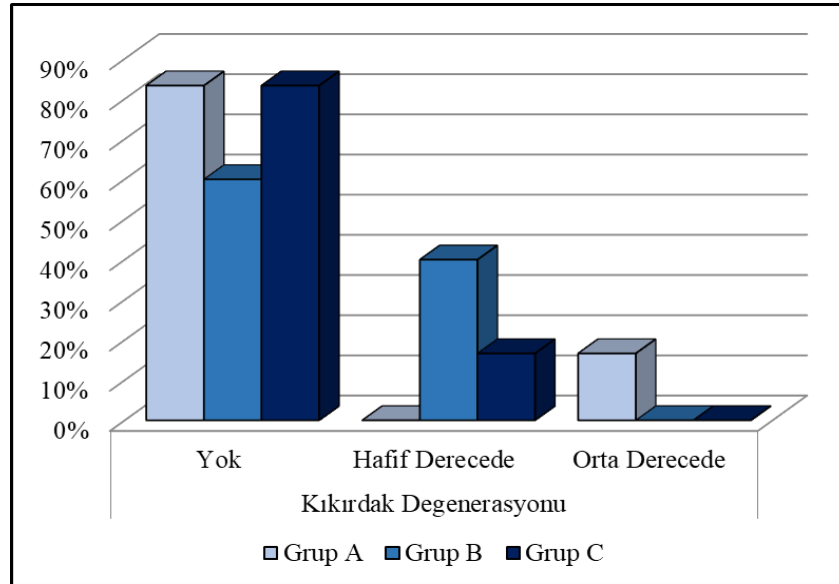


Şekil 39: Kolajen varlığı + epitel rejeneasyonu

Perforasyon alanında rejenere çok katlı yassı epitel (uzun ok) komşuluğunda orta yoğunlukta kolajenize fibrozis (kısa oklar arası) (C: septal kıkırdak) Masson –Trikrom x100

4.2.9 Kıkırdak Dejenerasyonu ve Kıkırdak Rejenerasyonu

Histopatolojik inceleme sonucunda kontrol grubunda 1 tavşanda orta derecede kıkırdak dejenerasyonu izlenmiş, 5 tavşanda kıkırdak dejenerasyonu izlenmemiştir. Sham grubunda ise 2 tavşanda hafif derecede kıkırdak dejenerasyonu izlenmiş, 3 tavşanda ise kıkırdak dejenerasyonu gözlenmemiştir. CEA grubunda 1 tavşanda hafif derecede kıkırdak dejenerasyonu izlenmiş, 5 tavşanda ise kıkırdak dejenerasyonu izlenmemiştir.



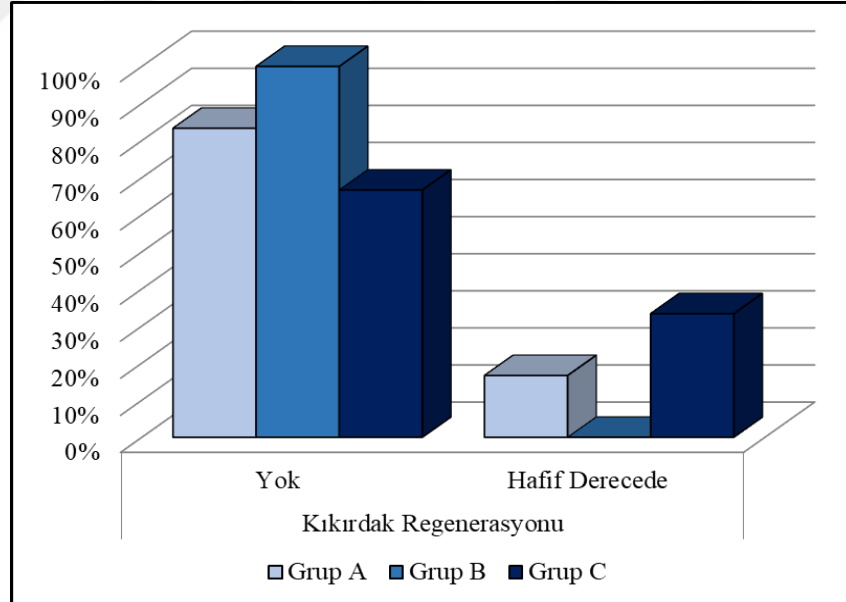
Şekil 40: Kıkırdak dejenerasyonun gruplara göre dağılımı

Tablo 15: Kıkırdak dejenerasyonun istatistiksel incelemesi

		Grup A		Grup B		Grup C		p
<i>Kıkırdak Dejenerasyonu</i>								p>0.05 ^{x²}
Yok	n-%	5	83.3%	3	60.0%	5	83.3%	
Hafif Derecede	n-%	0	0.0%	2	40.0%	1	16.7%	
Orta Derecede	n-%	1	16.7%	0	0.0%	0	0.0%	
Kıkırdak Degenerasyonu	Ort.±ss	0.33 ± 0.82		0.40 ± 0.55		0.17 ± 0.41		0.686 ^K
	Medyan	0.00		0.00		0.00		

^K Kruskal-wallis (Mann-whitney u test) / ^{X²} Ki-kare test(Fischer test)

Histopatolojik inceleme sonucunda kontrol grubunda 1 tavşanda hafif derecede kıkırdak rejenerasyonu izlenmiş, kalan 5 tavşanda kıkırdak rejenerasyonu izlenmemiştir. Sham grubunda hiçbir tavşanda kıkırdak rejenerasyonu izlenmemiştir. İlaç etken gruptaki 2 tavşanda hafif derecede kıkırdak rejenerasyonu izlenirken, 4 tavşanda izlenmemiştir.



Şekil 41: Kıkırdak rejenerasyonun gruplara göre dağılımı

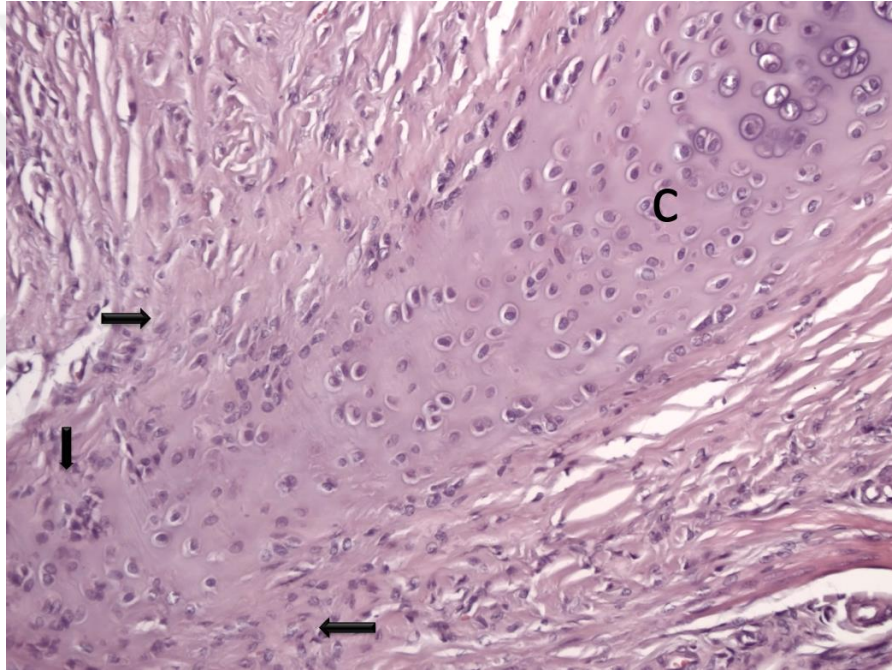
A, B ve C grubu arasında **kıkırdak dejenerasyonu açısından** anlamlı farklılık görülmemiştir (p>0.05).

A, B ve C grubu arasında **kıkırdak rejenerasyon açısından** anlamlı farklılık görülmemiştir (p>0.05).

Tablo 16: Kıkırdak rejenerasyonun istatistiksel incelemesi

		Grup A		Grup B		Grup C		p
Kıkırdak Rejenerasyonu								p>0.05 ^{x²}
Yok	n-%	5	83.3%	5	100%	4	66.7%	
Hafif Derecede	n-%	1	16.7%	0	0.0%	2	33.3%	
Kıkırdak	Ort.±ss	0.17 ± 0.41		0.00 ± 0.00		0.33 ± 0.52		0.374 ^K
Regenerasyonu	Medyan	0.00		0.00		0.00		

^K Kruskal-wallis (Mann-whitney u test) / ^{x²} Ki-kare test(Fischer test)



Şekil 42 :Kıkırdak rejenerasyonu

Septal kıkırdak (C) uç kısmında yara yerinde devam eden hafif derecede kıkırdak rejenerasyonu.(ok) H&Ex200

5 TARTIşMA

Nazal septum perforasyonu septumda bilateral mukoperikondrium ile birlikte kıkırdak ve kemik yapılarının kaybı nedeniyle oluşan anatomik bir defektir. Sıklıkla iyatrojenik olarak geçirilmiş nazal cerrahiler sonrası görülmektedir. Diğer iyi bilinen sebepleri arasında mukozal koterizasyon, sıkı nazal tamponlama, nazal dekonjestan kullanımı bulunmaktadır (1,3).

Septal perforasyon boyutuna ve yerleşim yerine göre çeşitli şikayetlere sebebiyet vermektedir. Burun içinde kuruma, kabuklanma, epistaksis, burun tıkanıklığı hastaların yaygın şikayetleri arasındadır. Görece küçük perforasyonlarda hava akımının bozulması nedeniyle inspirasyonda burundan ısıklık sesi gelmesi görülebilmektedir. Daha büyük boyutlu perforasyonlarda ise nefes almada güçlük, burun desteğinde zayıflamayla birlikte semer burun deformitesine neden olup günlük yaşam konforunu bozabilmektedir. Pek çok hastada perforasyon kıkırdak septumun anteriorunda yer alır. Burun ön kısmı havanın nemlendirilmesinde rol oynadığından anterior perforasyonlar burun içi kuruluk ve kabuklanmalar ile ilişkili olabilmektedir. Septum perforasyonu tanısı anterior rinoskopi ya da nazal endoskopi yapılarak muayene sırasında konulmakta ve alınan detaylı anamnez ile tedavi seçenekleri değerlendirilmektedir.

Semptomatik septal perforasyonlarda tedavi etiyolojik faktörlere bağlı olarak 3 grupta incelenmektedir. Bunlar medikal tedavi, septal buton uygulaması ve cerrahi tedavidir.

Hastalarda semptomların hafifletilmesi için medikal tedaviler uygulanmaktadır. Burun içerisindeki nemliliği sağlamak için lokal östrojenli kremler, gliserin ve vazelin merhemler kullanılırken, enfeksiyonları önlemek amacıyla antibiyotikli kremler ve izotonik salin ile nazal irrigasyonlar uygulanmaktadır.

Cerrahi için uygun olmayan ya da cerrahi istemeyen hastalarda septal buton uygulaması yapılabilir. Septal buton uygulaması ile türbülant hava akımı oluşumu önlenerek burun içi kuruma, kabuklanma ve kanama şikayetleri azaltılır. Tedavinin sürekli bakım gerektirmesi, inflamatuvar sürecin devam etmesi nedeniyle perforasyonun büyüme

riski yanı sıra proteze bağılı allerji ve hijyene bağılı enfeksiyon riski taşıması gibi dezavantajları bulunmaktadır.

NSP'nin esas tedavi yöntemi cerrahidir ve genellikle endoskopik yaklaşım tercih edilmektedir (66). Cerrahi tedavide temel amaç gerilimsiz bir kapatma ile burun normal fizyolojisini geri kazandırmaktır. Cerrahi tedavi başarısında perforasyonun özellikleri yanı sıra cerrahın tecrübesi, ameliyat sonrası bakım ve cerrahi teknikler çok önemli bir yer tutmaktadır. Günümüzde, onarıma yönelik birçok cerrahi teknik geliştirilmiştir. Ancak hiçbir yöntem kesin olarak tatmin edici sonuçları garanti edememektedir. Onarım sonrası perforasyonun yeniden oluşması ya da perforasyon boyutunda artış görülebilmektedir (102). Anestezi riskleri ve cerrahinin zorluğu göz önünde bulundurulduğunda operasyon sırasında oluşan mukozal defektlerin eş zamanlı onarımı ve mukozal defektten kaçınılması tedavinin önemli basamaklarından birini oluşturmaktadır. Cerrahisinin meşakatli olması ve sonuçlarının her zaman yüz güldürücü olmaması sebebiyle cerrahların yapmaktan kaçınabildiği bir girişimdir.

Literatür taramasında septal perforasyonun tedavisinde cerrahi tedavi üzerine yoğunlaşıldığı ve yeni cerrahi yöntemlerin geliştirilmesi ile ilgili çeşitli klinik ve deneysel çalışmalar yapıldığını gözlemledik. Bununla birlikte mukozal hasar durumunda yara iyileşmesinin önemi ve medikal tedavisi ile ilgili az sayıda yayın olduğunu farkettilik. Septal perforasyon tedavisinde kullanımı kolay, ekonomik ve fizyolojiye uygun yeni tedavilere ihtiyaç olduğunu saptadık. Bu bağlamda, dünya genelinde halk arasında cilt yaralarının tedavisinde yaygın kullanılan şifalı bitkilerin ve bu bitkilerden elde edilen yeni terapötik ajanların ve çeşitli formülasyonların geliştirilmesi için büyük bir yatkınlık oluştuğunu farkettilik. Çeşitli cilt ve mukozal yaralar üzerinde umut vaadedici bir ajan olarak karşımıza çıkan CEA'nın nazal septal mukozada septal perforasyon sürecine etkisini değerlendirdik.

Yara iyileşmesi hemostaz, inflamasyon, proliferasyon, maturasyon ve remodeling olmak üzere iç içe geçmiş kompleks bir süreç sonucunda meydana gelmektedir (113). İlk aşama olan hemostaz platelet agregasyonu ve fibrin formasyonu ile oluşmaktadır. Bu aşamada büyüme faktörleri ve sitokin salınımı olmaktadır. İkinci aşama olan inflamasyon

fazı yaralanmadan hemen sonra başlar. Bu aşama erken ve geç faz olmak üzere iki kısımda incelenir. Erken yanıtta nötrofil hakimiyetinde oksidatif enzimler vasıtasıyla hasarlı dokunun temizlenmesi, enfeksiyonun önlenmesi sağlanır. Geç yanıtın esas hücresi makrofajlar pek çok sitokin salgılayarak granülasyon dokusu oluşumunda ve çoğalmasında önemli bir rol oynamaktadır.

Proliferatif faz yaralanmadan 3-10 gün sonra başlamaktadır. Yara dokusunun temizlenmesi ile birlikte granülasyon dokusunun oluşumu neovaskülarizasyon, re-epitelizasyon ve immün modülasyon aşamalarını içermektedir (113,114). Fibroblastlar ve endotel hücreleri tarafından oluşturulan granülasyon dokusu, yeni kılcıl damarlar, kolajen ve hücre dışı matriksten oluşmaktadır. Ekstraselüler matriks sentezi hücre göçü, yapışması, çoğalması, farklılaşması ve olgunlaşması için dinamik bir iskele görevi görmektedir. Neovaskülarizasyon ise besinlerin ve oksijenin dokuya taşınmasını sağlayarak hücre proliferasyonu ve doku rejenerasyonuna katkıda bulunur (115,116).

Granülasyon dokusu oluşumunda fibroblast ve fibronektin miktarı artışına paralel olarak endotel ve anjiogenezisteki artışta önemli rol oynamaktadır. Granülasyon dokusu oluşumu ile birlikte aktif iltihabi hücre sayısı hızla düşerken, kronik iltihabi hücre sayısı artmaktadır. CEA fibronektin ve TGF- β reseptör I kinazdan bağımsız Smad sinyal yolunun aktivasyonu ile insan dermal fibroblast hücrelerinde kolajen I sentezini ve matriksin yeniden yapılanmasını tetikleyerek yaranın daha hızlı kapanmasını sağlar (117,118).

Yeniden yapılanma, akut yara iyileşmesinin son aşamasıdır ve genellikle yaralanmadan sonraki 10. günden 100. güne kadar devam eder. Bu aşama ESM yeniden yapılanması, tip III kolajenin tip I kolajene dönüşümü ve yara kontraksiyonunun artışı ile karakterizedir. Mekanik gerilim ve artan inflamatuvar sitokin konsantrasyonu fibroblastların miyofibroblasta farklılaşmasını, kolajene bağlanmayı, yara kontraksiyonunu ve skar olgunlaşmasını destekler (113,115,119). Fibroblastlar yaralanma sonrası doku devamlılığı ve hasarlı dokunun gerimi sağlayan temel hücrelerdir. Kantitatif olarak fibroblastların ana ürünü kolajendir ve kolajen oluşumu yara iyileşmesinin en önemli aşamalarındandır (120). Proliferatif fazda oluşan kolajenin miktarı, kalitesi ve

oluşum hızı; skar oluşumunu ve yaranın sağlıklı iyileşmesini doğrudan etkilemektedir (68).

Cerrahi sonrası yara iyileşmesi kompleks ve birbirini takip eden bir onarım sürecidir. Bu süreç kolajen doku birikimi, epitelizasyon, yara kontraksiyonu ve skatrizasyondan oluşmaktadır. Bu sürecin sağlıklı bir şekilde ilerlemesi başarılı bir yara iyileşmesinin temel basamaklarını oluşturmaktadır (120). Postoperatif yara iyileşmesi yapılan cerrahi prosedürün nihai sonucunu belirlemede çok önemli bir yer tutmaktadır. Bununla uyumlu olarak diğer cerrahi prosedürlerde olduğu gibi septoplasti sonrası oluşan mukozal defektin tedavisi ile ilgili yapılmış çalışmalarda da yara iyileşmesinin artırılmasına yönelik farklı maddelerin etkinliği denenmiştir.

Lee ve ark.'ı nazal septum cerrahisi sırasında mukozal hasar gelişen 34 hastada yaptıkları bir çalışmada birinci gruptaki hastalarda defekt oluşan mukozal fleplerin arasına ameliyat sırasında kartilaj yerleştirmişler. Diğer gruba ise mukozal fleplerin arasına hem kartilaj, hem de fibrin doku yapıştırıcı uygulamışlardır. Fibrin doku yapıştırıcı uygulanan grupta daha az oranda perforasyon geliştiğini gözlemlemişler. Bunu da fibrin doku yapıştırıcısının büyüme faktörlerini tetikleme, granülasyon dokusu oluşumu ve skar oluşumunu hızlandırarak yara iyileşmesini hızlandırma etkisine bağlamışlardır (1). Bu çalışma ile mukozal yara iyileşmesinin septum perforasyon onarımındaki önemine dikkat çekilmiştir.

Septum perforasyonu kenarlarında yara normal olarak iyileşmediğinde atrofik gelişen mukoza tabakası kalıcı perforasyona zemin hazırlamaktadır. Bu sebeple nazal septal perforasyon oluşumunda yara yeri iyileşmesinin rolü çok büyüktür (121).

Bu bağlamda literatürde septal mukoza iyileşmesini arttırıcı özellik gösterebileceği düşünülen curcumin, insülin, kalvakrol, melatonin gibi maddelerin etkinliği araştırılmıştır (122–125). Geleneksel bitkisel ilaçlar, yara ve yanıkların tedavisinde güvenli ve ekonomik bir çözüm sunabildiği için bilimsel araştırmaların merkezi haline gelmiştir (126). Biz de çalışmamızda cerrahi sonrası yara iyileşmesinde etkili bir madde olduğu bilinen CEA'nın, nazal cerrahi sonrası oluşan mukoza defektini onarmada ve septal perforasyon oluşumunu önlemedeki etkisini araştırmayı amaçladık.

CEA yüzyıllardır Doğu Asya ülkelerinde besleyici ve tedavi edici özellikleri sebebiyle başta lupus, egzama, sedef hastalığı, cüzzam, varisli ülserler gibi cilt rahatsızlıkları yanı sıra kanama, kolera, sifiliz, böbrek taşı, romatizma, hepatit, üretrit gibi hastalıkların tedavisi için de kullanılmıştır (127,128).

Literatürde CEA'nın antimikrobiyal, analjezik, antioksidan, anti-inflamatuar, nöroprotektif ve yara iyileştirici özellikleri olduğu kanıtlanmıştır (14). Yapılan çalışmalarda CEA'nın yara iyileştirici etkisini sağlayan ana aktif bileşenlerden birinin Asiatik asit olduğu gösterilmekle beraber diğer bileşenlerinde olumlu etkileri gözlenmiştir. (91,118). Asiatik asit, ESM'in yeniden şekillenmesinde ve inflamasyonun modülasyonunda rol oynamaktadır (129).

Streptozotosin ile indüklenen diyabetik sıçanlarda zimba yaraları oluşturularak yapılan bir çalışmada asiatik asit solüsyonun etkisi incelenmiştir. Çalışma sonucunda asiatik asidin hidrokisprolin içeriğini, gerilme mukavemetini ve kolajen içeriğini arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca kolajenin daha hızlı ve daha fazla olgunlaşmasını sağlayıp, çapraz bağlanmasını arttırdığı saptanmıştır. Tüm bunlarla birlikte epitelizasyonu da artırarak sıçanlarda yara iyileşmesini kolaylaştırıldığı gösterilmiştir (130).

Yanık yarası oluşturulan fareler üzerinde yapılan bir çalışmada madecassoidin etkinliği incelenmiştir. Deney sonucunda yara dokusunda inflammatuar hücre yoğunluğunu azalttığı saptanmış ve buna ek olarak anti-oksidatif aktiviteyi, kolajen sentezini ve anjiyogenezisi artırarak yanık yarasının iyileşmesine katkı sağladığı görülmüştür (131).

Fhtanik anhidrit kaynaklı atopik dermatit, eksizyon, insizyon, yanık ve diyabetik yara modelleri dahil olmak üzere farklı hayvanlarda yara iyileşmesi modellerinde gerçekleştirilen birçok deneysel çalışmada CEA'nın topikal ve oral uygulamasının etkinliği değerlendirilmiş. Çalışma sonucunda hasarlı cilt bölgesinde indüklenabilir nitrit oksit sentaz (iNOS), siklooksijenaz 2 (COX-2), nükleer faktör kappa B hafif zincir artırıcısı (NF-κB) ve lipoksijenaz (LOX) ekspresyonunun inhibisyonuna ek olarak inflammatuar sitokinler olan protoglandin E2 (PGE2), TNF-α, IL-1β, IL-6 ve IgE'nin inhibisyonunu sağlayarak masif nötrofil deşarjını azalttığı gösterilmiştir (9,132–140). Yara iyileşmesinin erken döneminde inflamasyonun kontrol altına alınması oldukça

önemlidir. Bu sürecin uzaması iyileşmeyi olumsuz etkilemektedir Bu sonuçlar CEA'nın yara iyileşmesinin inflamatuvar fazına olan katkısını ortaya koymaktadır.

CEA'nın içerisindeki aktif maddelerden asiatik asitin oral ve topikal kullanımının fibroblastların çoğalmasını, hücre dışı matriks sentezini, kolajen sentezini, hücre proliferasyonu, re-epitelizasyonu ve anjiyogenezi artırarak yara iyileşmesini hızlandırdığı gösterilmiştir. Bu etkiler yara iyileşmesinin proliferatif fazına olan katkılarını ortaya koymaktadır (91,94,118,129,134). Yara dokusunda anjiogenezise olan katkısı tip I kolajen uyarımının yanı sıra T β R2 kinazdan bağımsız yolun aktivasyonu ile FGF ve VEGF üretiminin artışına bağlıdır (118,131,141,142).

CEA bakteri, mantar ve virüsleri içeren geniş bir yelpazede antimikrobiyal aktiviteye sahiptir. Bu etkisi kalıcı polimikrobiyal enfeksiyonların yara iyileşmesini yavaşlatıp epitelizasyonu geciktirmesinin önüne geçmektedir (131,143–146).

Yara iyileşmesinde kişisel faktörler kadar çevresel faktörlerinde etkisi vardır. Yara dokusunda beslenme bozukluğu ve artmış inflamasyona bağlı oluşan doku harabiyeti iyileşme sürecini olumsuz etkilemektedir. Yara iyileşmesinde inflamasyonun temel sebebi artmış serbest oksijen radikalleridir. Artmış ve uzamış inflamasyon yara iyileşmesini bozmakta kronik yaraların oluşumuna sebebiyet vermektedir. Bu sebeple iyi bir yara iyileştirici; dokuyu enfeksiyonlardan korumalı, inflamasyonu azaltmalıdır. Ayrıca hasar gören dokunun rekonstrüksiyonu için hücre çoğalmasını, anjiogenezisi ve doku kan akışını artırmalıdır (113,114,116).

Sonuç olarak CEA ve aktif bileşenleri olan asiaticoside, madecassoside, asiatik asit ve madecassic asitin fibroblast ve kolajen üretimini artırıp, anti-enflamatuvar, anti-bakteriyel, anti-oksidan özellik gösterdiği ve bunların yanı sıra vaskülarizasyon ve epitelizasyonu artırarak yara iyileşmesine katkıda bulunduğu yapılan klinik ve deneysel çalışmalarla ortaya konmuştur. Biz de çalışmamızda içerisindeki bileşenlerin sinerjistik etki gösterebileceğini düşünerek aktif metabolitleri ayrı olarak kullanmak yerine tümünü içeren bir preparatın kullanımı tercih ettik.

Literatür detaylı incelendiğinde, CEA'nın yara yeri iyileşmesi üzerine olan etkisini değerlendirilen çalışmalarda topikal ve oral formun kullandığı görülmüştür. Bu iki formu kıyaslayan bir çalışmaya rastlanmamıştır. Kullanım kolaylığı bulunması, yara bölgesinde daha yüksek konsantrasyonda etken madde elde edilmesi ve olası sistemik yan etkilerin önüne geçilmesi amacıyla topikal formu tercih edilmiştir.

Yapılan çalışmalarda topikal uygulamada %0,05-%3 gibi değişen konsantrasyonlarda ve 40 - 80 µg/cm² gibi farklı miktarlarda CEA ve ekstratları kullanılmış ve etkinliği ortaya konmuştur (9,14,132). Pek çok çalışmada ise konsantrasyon verilerek kullanım miktarı belirtilmemiştir. Topikal kullanımda toksikolojik doz belirtilmemiştir (147). Biz de bu bilgiler ışığında klinik kullanıma olanak sağlayan, eş zamanlı standardizasyonu bulunan ve güvenilirliği kanıtlanmış merhem formu olan CEA ekstratını içeren Madecassol®'yi kullandık. Yüzeysel 1. ve 2. derece yanıklar, bölgesel deri ülserleri, yatak yaraları, meme başı çatlak ve yarıkları, doğuma yardımcı olmak amacıyla uygulanan küçük cerrahi müdahalelerde, radyasyon tedavisi sonrasında oluşabilecek cilt hasarlarının tedavisi gibi endikasyonlarda kullanılan bu ilaç, 1 gramında 10 mg Centella Asiatica ekstresi içermektedir.

Kurnaz ve ark.'nın 21 adet erkek tavşanı 3 gruba ayırarak yaptıkları septal perforasyon çalışmasında; 1. gruba zeytinyağında seyreltilmiş karvakrol, 2. gruba ise sadece zeytinyağı emdirilmiş jelatin süngerler bilateral nazal pasaja yerleştirilmiştir. 3. grupta ise sadece perforasyon oluşturulmuştur. 14. gün sonunda kurban edilen tavşanların nazal septumları makroskopik ve histopatolojik olarak incelenmiş. Sonuçta makroskopik perforasyon kapanma miktarı ile kıkırdak rejenerasyonu, bağ dokusu yoğunluğu ve matriks metaloproteinaz-9 (MMP-9) immünreaktivitesi, karvakrol kullanılan grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p<0.05) (124). Çalışmamızda bu çalışma ile benzer şekilde yara iyileşmesi üzerinde cinsiyet hormonlarının etkisini ortadan kaldırmak için erkek tavşanlar tercih edilmiştir. Yine literatürle uyumlu olarak 3 dengeli gruba ayırdığımız 17 tavşanla yaptığımız çalışmamızda, 2. haftanın sonunda tavşanlar kurban edilerek makroskopik ve histopatolojik incelemeleri yapılmıştır. Literatürdeki yayınların deney süreleri göz önüne alındığında, biz de CEA'nın yara iyileşme sürecine

olan erken ve geç dönem etkilerini bir arada değerlendirebilmek için deney süremizi 14 gün olarak belirledik. Daha uzun bir çalışma planlanması durumunda özellikle inflamatuvar ve proliferatif faz değerlendirmesinin yapılamayacağını düşünmekteyiz. Ayrıca deneyimizde septal perforasyon oluşturulurken yapılan cerrahi müdahalenin sebep olduğu stresin yara iyileşmesini etkileyebileceği düşünülerek, Çakan ve ark.'nın curcumin ile yaptıkları çalışmadan farklı olarak sham grubunu da ekleyerek 3 grup oluşturduk (122).

Wang JJ ve ark.'ı 2020 yılında rezidü yaraları olan şiddetli yanık hastalarında adjuvan tedavide sıvı parafin etkisini gözlemlemek için yaptıkları bir retrospektif cohort çalışmasında, sıvı parafin grubundaki hastalarda etkin yara tedavi oranı, enfeksiyon kontrol oranı, yara enfeksiyonu kontrol oranını anlamlı derecede yüksek saptamışlardır. Sıvı parafin grupta tam iyileşme süresinin salin grubundan önemli ölçüde kısa olduğunu ortaya koymuşlardır.(148) Bizim çalışmamıza benzeyen diğer deneysel çalışmalarda da kontrol grubunda salin kullanmıştır. Bu bilgiler ışığında; yara iyileşmesi üzerindeki olası olumlu etkisini de gözlemlemek amacıyla kontrol grubunda ilacımızın yardımcı maddelerinden olan sıvı parafini kullanmayı tercih ettik .

Çeşitli hormon ve bitkisel ürünlerin topikal kullanımının septal mukozal yara iyileşmesine etkisini inceleyen benzer hayvan deneyi çalışmalarında histopatolojik bulgular incelenmiştir. Yara iyileşmesinin önemli belirteçleri olan epitel rejenerasyonu, kolajen yoğunluğu, granülasyon dokusu, kıkırdak rejenerasyonu, fibroblast sayısı ve vaskülarizasyon miktarı kontrol grubuna kıyasla anlamlı oranda yüksek saptanmıştır. Sonuç olarak bu maddelerin septal perforasyon tedavisinde kullanılabileceği vurgulanmıştır (122,123,149,150). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu şekilde CEA grubunda kolajen miktarı, fibroblast sayısı ve kapiller damar yoğunluğu istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır ($p<0,005$). Yara iyileşme sürecinin proliferatif ve maturasyon fazındaki belirteçleri olan bu parametrelerdeki olumlu sonuçlar CEA'nın yara iyileşmesi üzerine olumlu etkileri ile açıklanabilirken septal perforasyon tedavisinde ön plana çıkan bir ajan olmasını sağlamaktadır. Özellikle vaskülarizasyon artışı CEA'nın proanjiogenik ve proliferatif özellikleri ile ilişkilendirilmiştir (100,151). Çalışmamızda granülasyon dokusu miktarı değerlendirildiğinde; CEA uygulanan grupta, kontrol ve

sham grubuna kıyasla oldukça yüksek düzeyde saptanmasına rağmen istatistiksel anlamlı farklılık elde edilememiştir. Bu durum, CEA'nın yara iyileşmesinin proliferatif fazında kolajen metabolizması üzerine olan olumlu etkileriyle açıklanabilir. Ayrıca tavşan sayısı artırılarak yapılacak yeni çalışmalarda granülasyon dokusu miktarında da istatistiksel anlamlı sonuç elde edilebileceğini düşünmekteyiz.

Yaranın makroskopik izlemi yara iyileşme etkinliğinin erken bir göstergesidir. Bu gözlemde iyileşme süresi, yara kontraksiyonu ve yara kapanma miktarı değerlendirilmektedir. İnsanların cilt yaralarında 4 hafta içerisinde yara kapanmasının %53 oranında olması, yaklaşık 3 ay içerisinde tamamen iyileşeceğini göstermekte olup 4 haftalık süre zarfında %50'den az iyileşmesi, yaranın komplike ve kronik hale gelebileceğine işaret etmektedir (171).

Literatürde septal perforasyonun makroskopik kapanma oranlarını değerlendirmede subjektif veriler kullanılarak %25, %50, %75 ve %100 kapanma şeklinde değerlendirilmiştir (122,123,149). Çalışmamız sırasında 5 mm'lik yuvarlak dermal punch ile oluşturulmuş septal perforasyonların iyileşme süresince nizami yuvarlak şeklini kaybederek farklı şekillerde iyileştiğini gözlemledik. Bu sebeple uzun yıllardır yara iyileşmesi çalışmalarında asimetrik yara boyutlarını ve yara alanını ölçmek için kullanılan ImageJ programını kullanarak standardizasyonu sağlamaya çalıştık (152). Dijital program kullanılarak yapılan ölçümler sonucunda CEA grubundaki kapanma miktarının kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğunu gözlemledik ($p<0,005$). Bu durum CEA'nın granülasyon dokusu oluşumunu ve kolajen miktarını artırıp yeterli dolgu maddesi oluşturarak perforasyon kapanmasını arttırdığını göstermektedir. Çalışmamızda bu yöntemle septal perforasyonun makroskobik analizinin yapılması objektif sonuçların elde edilmesini sağlamıştır.

Çelik ve ark.'nın yaptıkları deneysel bir çalışmada septal perforasyon oluşturulan tavşanlarda hyalüronik asit ve trombosit zengin fibrinin perforasyon kapanmasına olan etkisi değerlendirilmiştir. 40 gün sonunda kurban edilen kontrol grubundaki tüm tavşanlarda perforasyonun kapanmadığı gözlenmiştir. Hyalüronik asit ve trombosit zengin fibrin gruplarındaki tavşanların %66,7'sinde tam kapanma izlenirken, kombine

kullanımında bu oran %77,8 olarak saptanmıştır. Deney sonucunda trombositten zengin fibrin ve hyalüronik asit kullanılan gruplarda perforasyon kapanma miktarının daha fazla olduğu gözlenmiş ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (153). Bizim çalışmamızda daha az hayvan kullanılarak, daha kısa sürede CEA grubunda istatistiksel anlamlı olarak perforasyonun daha iyi kapandığını gözlemledik.

Çalışmamızda ilaç etken gruptaki 6 tavşandan 2'sinin septal perforasyonu tam kapanırken, kontrol ve sham grubundan hiçbir tavşanın perforasyonu kapanmamıştır. Bu durum yara iyileşmesinin uzun bir süreç olması ayrıca lokal ve sistemik etkilere bağlı bireysel farklılık göstermesi sebebiyle meydana gelmiş olabilir. Deney süresi uzatılarak yapılacak yeni çalışmalarda perforasyon kapanma oranlarında artış olabileceğini öngörmekteyiz.

Yara iyileşmesinde 3. günden itibaren proliferatif faza geçiş ile birlikte akut iltihap hücresi nötrofiller başta olmak üzere sayıca azalmakta ve yerini kronik inflamasyonun temel hücresi olan makrofajlara bırakmaktadır. Lokal melatoninin uygulanmasının nazal septal yara iyileşmesini hızlandırdığını gösteren bir çalışmada; akut inflamatuvar hücre sayısı anlamlı derecede düşük saptanırken, kronik inflamatuvar hücre ve eozinofil sayısı açısından bir farklılık izlenmemiştir ($p < 0.05$) (123). Bizim çalışmamızda ise eozinofil sayısı, akut ve kronik inflamatuvar hücre sayısı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Eozinofil, allerjik durumlarda rol alan inflamatuvar bir hücredir. Eozinofil sayısı açısından anlamlı farklılık izlenmemesi, CEA'nın nazal mukoza için allerjik reaksiyonu tetiklemediğini düşündürmektedir (123).

Meghan L. Kaiser ve ark.'nın 17 tavşan üzerinde yaptıkları bir deneysel çalışmada perikondriumu zedelenmeden septal kartilajda defekt oluşturulmuş ve 7 ay sonrasında yapılan histopatolojik incelemede defektif alanda yeni kartilaj adacıklarının oluştuğu izlenmiştir (154). Bilinmektedir ki; solunum sistemi ve yüzde bulunan perikondrium, kondrositler için mezenşimal kök hücre rezervuarı görevi görmektedir. Bir hayvan deneyi çalışmasında madecassoidin kartilaj üzerine olan etkileri osteoartrit modelinde değerlendirilmiş ve kartilaj dejenerasyonunu azalttığı izlenmiştir (155). Kartilaj rejenerasyonunu değerlendiren bir çalışmaya ise rastlanmamıştır. Bu bilgiler ışığında;

bizim çalışmamızda ilaç etken grupta 2, kontrol grubunda ise 1 tavşanda kıkırdak rejenerasyonu izlenmiştir. Kıkırdak dejenerasyonu ise sham grubunda 2, kontrol grubunda 1, ilaç etken grupta ise 1 tavşanda izlenmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilememekle birlikte anti-inflamatuar ve antioksidan etkilerinin yanı sıra büyüme faktörleri üzerine olan etkileri göz önüne alındığında, CEA'nın kıkırdak dejenerasyonunu azaltabileceğini öngörmekteyiz. Çalışmamızda kıkırdak dejenerasyonu ile ilgili sonuçların, tavşan sayımızın az olması ve deney süremizin görece kısa olması sebebiyle ortaya çıktığını düşünmekteyiz. CEA'nın kıkırdak rejenerasyonu üzerine olan etkisini değerlendiren yeni araştırmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca tam kat rezeksiyonla perikondriumun da çıkarılmasının kıkırdak rejenerasyonunu olumsuz etkilemiş olabileceğini düşünmekteyiz.

Cegielski ve ark.'nın yaptıkları deneysel bir çalışma tavşanların kulak kıkırdağından elde edilen kondrositlerin allojenik aşılamaında emilebilir hemostatik jelatin süngerin işlevi hakkındaki incelemeleri, jelatin süngerin bir hücre iskelesi görevi gördüğünü, hiçbir inflammatuar reaksiyona neden olmadığını ve jelatin süngerin çözünme sürecine katılan yabancı cisim dev hücrelerin oluşumunu sağladığını göstermiştir. Çalışmamızda dev hücre varlığı, bir kontrol bir de ilaç grubundaki tavşanda görülmüş ve sham grubunda hiçbir tavşanda izlenmemiştir. Mevcut durumun bu çalışma ile uyumlu olarak kullanılan jelatin süngere bağlı olabileceği düşünülmüştür (156).

Literatür incelendiğinde tavşanlarda ve sıçanlarda oluşturulan septum perforasyon modellerinde çeşitli ajanların intranazal uygulanması sonucu yara iyileşmesini araştırdıkları çalışmalar değerlendirilmiştir (122,123,149,150). Biz de bu çalışmalara paralel olarak tavşanlarda oluşturduğumuz septum perforasyon modelinde intranazal yolla CEA uygulamasının makroskobik ve histopatolojik incelemeleri sonucunda edindiğimiz olumlu verilerle, septum perforasyon tedavisinde kullanılabilecek bir ajan olduğunu düşünüyoruz.

İyileşme dokusu sağlıklı bir şekilde gerçekleşmediğinde yerini skar dokusu ve fibrozise bırakmakta ve bu da kalıcı septum perforasyonlarına zemin hazırlamaktadır. Yara iyileşmesinin erken basamaklarında gerekli müdahaleler yapıldığı takdirde kronik

yara oluşumu ve perforasyon izlenmeyecektir. Burun içine uygulanan CEA ile yara iyileşme sürecinin başlangıcından itibaren peroperatif ya da erken postoperatif dönemde olası mukozal yırtıkların kalıcı septal perforasyon haline gelmesini engellemeyi amaçladık. Ayrıca septal perforasyon onarım cerrahileri sonrasında kullanımının ameliyatın başarı şansını artıracığına inanmaktayız. Bununla birlikte daha küçük boyuttaki kalıcı septum perforasyonlarında skarlaşmış epitel kenarları avive edilerek kanlanmanın artırılması sonrasında uygulanacak CEA'nın septum perforasyon onarımını sağlayabileceğini düşünmekteyiz.

Yaşam konforu üzerine olan negatif etkisi ve yapılan operasyonların zorluğu göz önüne alındığında; maliyetin düşük, uygulamanın ve temininin kolay olması nedeniyle septal perforasyon riski bulunan durumlarda CEA'nın intranazal kullanımının faydalı olabileceğini düşünüyoruz. Elde edilen veriler doğrultusunda çalışmamız, bu etken maddeyle yapılabilecek klinik çalışmalara ışık tutabilecek niteliktedir.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılıkları hayvan sayısının etik nedenlerden kaynaklı sınırlı olması ve deney süremizin kısa olmasıdır. Daha fazla hayvanla ve daha uzun sürelerde yapılacak farklı deneysel ve ileri klinik çalışmalarla, yara iyileşmesinin tüm aşamaları değerlendirilip CEA'nın iyileşme sürecindeki etkileri daha detaylı bir şekilde ortaya konulabilir. Ayrıca CEA etki mekanizmasını aydınlatmak için kan veya doku iyileşme belirteçlerinin eş zamanlı olarak incelenmesinin yararlı olabileceğini düşünmekteyiz.

6 SONUÇ

Tavşanlar üzerinde oluşturduğumuz nazal septal perforasyon modelinde, CEA'nın intranazal topikal kullanımının kontrol ve sham grubuyla karşılaştırıldığında yara iyileşmesini hızlandığını histopatolojik ve makroskobik olarak gözlemledik. Literatürü taradığımızda, CEA'nın yara iyileşmesini olumlu yönde etkilediği konusunda birçok çalışmaya rastlamamıza rağmen, nazal septum mukozasında yara iyileşmesi üzerine etkisini gösteren bir çalışmaya ulaşamadık. Bu çalışma, nazal septum perforasyonlarında topikal CEA'nın yara iyileşmesini olumlu yönde etkilediğini gösteren ilk çalışma olma niteliğindedir. Bu bakımdan, çalışmamızın gelecekteki araştırmalara ışık tutabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda CEA'nın yara iyileşmesi üzerindeki olumlu etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ancak literatürdeki çalışma sayısının azlığı nedeniyle yara iyileşmesi hakkında kesin bir sonuca ulaşmak zordur. Bu nedenle daha fazla araştırma yapılmasına ihtiyaç vardır.

7 KAYNAKLAR

1. Parry, J.R., et al. The use of fibrin glue for fixation of acellular human dermal allograft in septal perforation repair. American journal of otolaryngology 2008; 29(6): p. 417-422.
2. Şimşek, G. Septum Perforasyonu Tamiri. Türkiye Klinikleri Journal of ENT Special Topics 2014; 7(2): p. 67-79.
3. Kridel RW. Considerations in the Etiology, Treatment, and Repair of Septal Perforations. Facial Plast Surg Clin North Am 2004;26(2):102–109.
4. Biswas D, Mandal S, Chatterjee Saha S, Tudu CK, Nandy S, Batiha GES, et al. Ethnobotany, phytochemistry, pharmacology, and toxicity of *Centella asiatica* (L.) Urban: A comprehensive review. Vol. 35, Phytotherapy Research. John Wiley and Sons Ltd; 2021. p. 6624–54.
5. Maquart, F.X.; Chastang, F.; Simeon, A.; Birembaut, P.; Gillery, P.; Wegrowski, Y. Triterpenes from *Centella asiatica* stimulate extracellular matrix accumulation in rat experimental wounds. Eur. J. Dermatol. 1999, 9, 289–296.
6. Sh Ahmed A, Taher M, Mandal UK, Jaffri JM, Susanti D, Mahmood S, et al. Pharmacological properties of *Centella asiatica* hydrogel in accelerating wound healing in rabbits. BMC Complement Altern Med. 2019 Aug 14;19(1).
7. Diniz LRL, Calado LL, Duarte ABS, de Sousa DP. *Centella asiatica* and Its Metabolite Asiatic Acid: Wound Healing Effects and Therapeutic Potential. Vol. 13, Metabolites. MDPI; 2023.
8. Tanga BM, Bang S, Fang X, Seo C, De Zoysa M, Saadeldin IM, et al. *Centella asiatica* extract in carboxymethyl cellulose at its optimal concentration improved wound healing in mice model. Vol. 8, Heliyon. Elsevier Ltd; 2022.
9. Park, J.H.; Choi, J.Y.; Son, D.J.; Park, E.K.; Song, M.J.; Hellström, M.; Hong, J.T. Anti-Inflammatory Effect of Titrated Extract of *Centella asiatica* in Phthalic

- Anhydride-Induced Allergic Dermatitis Animal Model. *Int. J. Mol. Sci.* 2017, 18, 738.
10. Idris FN, Nadzir MM. Antimicrobial activity of centella asiatica on aspergillus Niger and bacillus subtilis. *Chem Eng Trans.* 2017;56:1381–6.
 11. Dash, B. K., Faruquee, H. M., Biswas, S. K., Alam, M. K., Sisir, S. M., & Prodhan, U. K. (2011). Antibacterial and antifungal activities of several extracts of *Centella asiatica* L. against some human pathogenic microbes. *Life Sciences and Medicine Research*, 35, 1 – 5.
 12. Choi, M. J., Zheng, H. M., Kim, J. M., Lee, K. W., Park, Y. H., and Lee, D. H. (2016). Protective effects of *Centella asiatica* leaf extract on dimethylnitrosamine-induced liver injury in rats. *Mol. Med. Rep.* 14 (5), 4521–4528.
 13. Somboonwong, J.; Kankaisre, M.; Tantisira, B.; Tantisira, M.H. Wound Healing Activities of Different Extracts of *Centella Asiatica* in Incision and Burn Wound Models: An Experimental Animal Study. *BMC Complementary Altern. Med.* 2012, 12, 103.
 14. Sun B, Wu L, Wu Y, Zhang C, Qin L, Hayashi M, et al. Therapeutic Potential of *Centella asiatica* and Its Triterpenes: A Review. Vol. 11, *Frontiers in Pharmacology*. Frontiers Media S.A.; 2020.
 15. Sanguansajapong V, Sakdiset P, Puttarak P. Development of Oral Microemulsion Spray Containing Pentacyclic Triterpenes-Rich *Centella asiatica* (L.) Urb. Extract for Healing Mouth Ulcers. *Pharmaceutics*. 2022 Nov 1;14(11).
 16. Neskey D, Eloy JA, Casiano RR. Nasal, septal, and turbinate anatomy and embryology. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2009;42(2):193-205.
 17. Moore KL, Persaud TVN: The developing human: clinically oriented embryology, ed 5, Philadelphia, 1993, W.B. Saunders.
 18. Beck JC, Sie KCY: The growth and development of the nasal airway, *Facial Plast Surg Clin North Am* 7:257, 1999.

19. Tardy MD: Rhinoplasty: the art and the science, Philadelphia, 1997, W.B. Saunders.
20. Haberal İ. Burun ve yüzün embriyolojik gelişimi önerci TM. Editör . Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi – Burun ve Yüz Hastalıkları Cilt 3 Ankara Matsa Basımevi 2021 p1-5.
21. Koç Can. Kulak burun boğaz hastalıkları ve baş-boyun cerrahisi. Güneş Tıp Kitabevleri; 2013.
22. Flint PW. Cummings otolaryngology : head and neck surgery. 3152 p.
23. Oneal RM, Beil RJ. Surgical Anatomy of the Nose. Vol. 37, Clinics in Plastic Surgery. 2010. p. 191–211.
24. Önerci M. Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi. (Midilli R, ed.). US Akademi; 2021.
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. Egbert H. Huizing, Johan A. M. de Groot - Functional Reconstructive Nasal Surgery-Thieme (2015).
27. Wackym AP., Snow JB. Ballenger's Otorhinolaryngology Head And Neck Surgery. People Medical Publishing House; 2016. .
28. 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.
29. Celebi ÖÖ, Önerci TM. Nasal Physiology and Pathophysiology of Nasal Disorders. Nasal Physiology and Pathophysiology of Nasal Disorders. Springer International Publishing; 2023. 1–616 p.
30. Eşrefoğlu, M. Özel Histoloji. p. 133 38. Medipres Matbaacılık Yayıncılık LTD, Malatya, 2009. .

31. Ross MH., Pawlina W. Histoloji Konu Anlatımı ve Atlas. 6th ed. (Ross M.H., Pawlina W., eds.). Palme; 2014. .
32. Mescher AL. Junqueira Temel Histoloji Konu ve Atlas. 14th ed. McGraw-Hill; 2019.
33. Craigie EH. Bensley's Practical Anatomy of the Rabbit. University of Toronto; 1948.
34. McLaughlin CA., Chiasson RB. Laboratory Anatomy of the Rabbit. 3rd ed. Boston: McGraw-Hill; 1990. .
35. Cologlu H, Uysal A, Kocer U. Rhinoplasty Model in Rabbit. Plast Reconstr Surg 2006;117:1851-9. .
36. Melgarejo Moreno PJ, Palomar García V. El seno maxilar del conejo: un modelo experimental [The maxillary sinus of the rabbit: an experimental model]. Acta Otorrinolaringol Esp. 1994 Nov-Dec;45(6):411-4. Spanish. PMID: 7873229.
37. Ertaş, A. Yavru tavşanlarda nazal submüköz rezeksiyon sonrası değişik greftlerin, sonuçlarının klinik ve histopatolojik olarak değerlendirilmesi. p. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun ve Boğaz Anabilim Dalı Erzurum, 1995.
38. Kennedy DW, Hwang PH. Rhinology: diseases of the nose, sinuses, and skull base. New York: Thieme; 2012.
39. Broms P, Ivarsson A, Jonson B. Rhinomanometry: I. Simple equipment. Acta Otolaryngol. 1982;93(1-6):455-60.
40. Cottle MH, Loring RM. Newer concepts of septum surgery; present status. Eye Ear Nose Throat Mon 1948;27(9):403-6.
41. Freer OT. The correction of deflections of the nasal septum with a minimum of traumatism. Jama 1902;36(10):636-42.

42. Fettman N, Sanford T, Sindwani R. Surgical management of the deviated septum: techniques in septoplasty. *Otolaryngol Clin North Am* 2009;42(2):241–52, viii.
43. Chung BJ, Batra PS, Citardi MJ, Lanza DC. Endoscopic septoplasty: revisitation of the technique, indications and outcomes. *Am J Rhinol* 2007; 21:307–311.
44. Bailey BJ., Johnson JT., Newlands SD. Baş&Boyun Cerrahisi Otolarengoloji. 4th ed. Güneş Tıp Kitabevi; 2011.
45. Bloom JD, Kaplan SE, Bleier BS, Goldstein SA. Septoplasty Complications: Avoidance and Management. Vol. 42, *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2009. p. 463–81.
46. Fairbanks DN, Fairbanks GR. Nasal septal perforation: prevention and management. *Ann Plast Surg* 1980;5(6): 452–9.
47. Brain DJ. Septo-rhinoplasty: the closure of septal perforations. *J Laryngol Otol* 1980;94(5):495–505.
48. Pallanch JF, Facer GW, Kern EB, Westwood WB. Prosthetic closure of nasal septal perforations. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1982;90(4):448–52.
49. 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.
50. Oberg D., Akerlund A., Johansson L., Bende M. Prevalence of nasal septal perforation: the Skövde population-based study. *Rhinology* 2003;41(2):72–5.
51. Sardana K., Goel K. Nasal septal ulceration. *Clinics in Dermatology* 2014;32(6):817–826. .
52. Coleman JR, Strong EB, Williams L, Wilkins I. Management of nasal septal perforation. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;8:58–62.

53. Seda HJ. Closure of nasal septal perforation with composite flaps. *Laryngoscope*. 1977 Nov;87(11):1942-4.
54. Chmiel JF. Septal Perforations: Medical Aspects. *E-medicine*. 2003. .
55. Døsen LK, Haye R. Nasal septal perforation 1981-2005: Changes in etiology, gender and size. *BMC Ear Nose Throat Disord*. 2007;7.
56. Beekhuis GJ, Eisenstein B. Repair of nasal septal perforation with a silicone button. *Laryngoscope*. 1977 Apr;87(4 Pt 1):635-7.
57. Osma U, Cüreoglu S, Akbulut N, Meriç F, Topçu I. The results of septal button insertion in the management of nasal septal perforation. *J Laryngol Otol*. 1999 Sep;113(9):823-4.
58. Watson D., Barkdull G. Surgical Management of the Septal Perforation. *Otolaryngologic Clinics of North America* 2009;42(3):483–493.
59. Re M., Paolucci L., Romeo R., Mallardi V. Surgical treatment of nasal septal perforations. Our experience. *acta otorhinolaryngologica Ital* 2006;26(2):102–9.
60. Teichgraeber JF., Russo RC. The Management of Septal Perforations. *Plastic and Reconstructive Surgery* 1993;91(2):229–235.
61. 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. .
62. 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. .
63. Kim SW., Rhee CS. Nasal septal perforation repair. *Current Opinion in Otolaryngology & Head & Neck Surgery* 2012;20(1):58–65.

64. Sarandeses-García A, Sulsenti G, López-Amado M, Martínez-Vidal J. Septal perforations closure utilizing the backwards extraction-reposition technique of the quadrangular cartilage. *J Laryngol Otol.* 1999 Aug;113(8):721-4. .
65. Hussain A, Murthy P. Modified tragal cartilage--temporoparietal and deep temporal fascia sandwich graft technique for repair of nasal septal perforations. *J Laryngol Otol.* 1997 May;111(5):435-7.
66. Garaycochea O, Santamaría-Gadea A, Alobid I. State-of-the-art: septal perforation repair. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2023 Feb 1;31(1):11-16.
67. John C Watkinson, Ray W Clarke - Scott-Brown's Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery_ Volume 1_ Basic Sciences, Endocrine Surgery, Rhinology. I1- CRC Press (2018).
68. Gantwerker EA, Hom DB. Skin: histology and physiology of wound healing. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2011 Aug;19(3):441-53.
69. Janis JE, Harrison B. Wound healing: part I. Basic science. *Plast Reconstr Surg* 2014; 133(2): 199e–207e.
70. Barrientos S, Stojadinovic O, Golinko MS, et al. Perspective article: Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair Regen* 2008; 16(5): 585–601.
71. Yager DR, Nwomeh BC. The proteolytic environment of chronic wounds. *Wound Repair Regen* 1999; 7(6): 433–41.
72. Schreml S, Szeimies RM, Prantl L, Karrer S, Landthaler M, Babilas P. oxygen in acute and chronic wound healing. *The British Journal of Dermatology* 2010; 163(2): 257-68.
73. Singer AJ, Clark RA. Cutaneous wound healing. *N Engl J Med.* 1999 Sep; 341 (10): 738-46.
74. Bologna JB., Schaffer JV., Cerroni L. *Dermatology.* 4th ed. Elsevier; 2017.

75. Gimbel ML, Hunt TK, Hussain MZ. Lactate controls collagen gene promoter activity through poly-ADP-ribosylation. *Surg Forum*. 2000;51:26-27.
76. Ghani QP, Hussain MZ, Hunt TK. Control of procollagen gene transcription and prolyl hydroxylase activity by poly(ADP-ribose). In: Poirier G, Moreaer A, eds. *ADP-Ribosylation Reactions*. New York: Springer-Verlag; 1992:111-117.
77. Stenn KS, Depalma L. Re-epithelialization. In: Clark RAF, Hensen PM, eds. *The Molecular and Cellular Biology of Wound Repair*. New York: Plenum; 1988:321-325.
78. Johnson FR, McMinn RMH. The cytology of wound healing of the body surface in mammals. *Biol Rev Camb Philos Soc*. 1960;35:364-412.
79. Kaya, E. (2005) Yara iyileşmesi. *Travma*. 1. ed. p488-501. p. 488-501.
80. Zhou LJ, Ono I, Kaneko F. Role of transforming growth factor-beta 1 in fibroblasts derived from normal and hypertrophic scarred skin. *Arch Dermatol Res*. 1997;289(11):646-652.
81. Gohil KJ, Patel JA, Gajjar AK (2010) Pharmacological Review on *Centella asiatica*: A Potential Herbal cure-all. *Indian J Pharm Sci* 72:546 – 556.
82. Camacho-Alonso F, Torralba-Ruiz MR, García-Carrillo N, Lacal-Luján J, Martínez-Díaz F, Sánchez-Siles M. Effects of topical applications of porcine acellular urinary bladder matrix and *Centella asiatica* extract on oral wound healing in a rat model. *Clin Oral Investig*. 2019 May 1;23(5):2083–95.
83. Jamil, S. S., Nizami, Q., & Salam, M. (2007). *Centella asiatica* (Linn.) urban - A review. *Natural Product Radiance*, 6(2), 158 – 170.
84. Brinkhaus B, Lindner M, Schuppan D, Hahn EG. Chemical, pharmacological and clinical profile of the East Asian medical plant *Centella asiatica*. *Phytomedicine* 2000; 75: 427-48.

85. James J, Dubery I. Identification and quantification of triterpenoid Centelloids in *Centella asiatica* (L.) urban by densitometric TLC. *J Planar Chromatogr* 2011; 24: 82-7.
86. Hashin P, Sidek H, Helan MH, et al. Triterpene composition and bioactive of *Centella asiatica*. *Molecules* 2011; 16: 1310-22.
87. Widgerow AD, Chait LA, Stals R, Stals PJ. New innovations in scar management. *Aesth Plast Surg* 2000; 24: 227-34.
88. Shetty BS, Udupa SL, Udupa AL, Somayaji SN. Effect of *Centella asiatica* L (Umbelliferae) on normal and dexamethasone-suppressed wound healing in Wistar albino rats. *International Journal of Lower Extremity Wounds*. 2006 Sep;5(3):137–43.
89. Barnes J, Anderson LA, Philipson JD. Herbal medicines. 3rd ed. Pharmaceutical Press, London 2007.
90. Coldren, C.D.; Hashim, P.; Ali, J.M.; Oh, S.K.; Sinskey, A.J.; Rha, C. Gene expression changes in the human fibroblast induced by *Centella asiatica* triterpenoids. *Planta Med*. 2003, 69, 725–732.
91. Shukla A, Rasik AM, Jain GK, et al. In vitro and in vivo wound healing activity of asiaticoside isolated from *Centella asiatica*. *J Ethnopharmacol* 1999; 65: 1-11. .
92. Lu L, Ying K, Wei S, Liu Y, Lin H, Mao Y. 2004b. Dermal fibroblast - associated gene induction by asiaticoside shown in vitro by DNA microarray analysis. *Br J Dermatol* 151 : 571 – 578.
93. Lu L, Ying K, Wei S, et al. 2004a. Asiaticoside induction for cell- cycle progression, proliferation and collagen synthesis in human dermal fibroblasts. *Intern J Dermatol* 43 : 801 – 807.
94. Lee J, Jung E, Kim Y, et al. Asiaticoside induced human collagen I synthesis through TGF-beta Receptor I Kinase (TbetaRI Kinase) – independent smad signaling. *Planta Med* 2006; 72: 324-8.

95. Liu, Y.Q.; Zhang, D.; Deng, J.; Liu, Y.; Li, W.; Nie, X. Preparation and Safety Evaluation of *Centella asiatica* Total Glycosides Nitric Oxide Gel and Its Therapeutic Effect on Diabetic Cutaneous Ulcers. *Evid. Based Complement. Altern. Med.* 2022, 2022, 1419146.
96. Gray, N. E., Zweig, J. A., Matthews, D. G., Caruso, M., Quinn, J. F., and Soumyanath, A. (2017a). *Centella asiatica* Attenuates Mitochondrial Dysfunction and Oxidative Stress in Ab-Exposed Hippocampal Neurons. *Oxid. Med. Cell. Longevity* 2017, 7023091.
97. Park JH, Choi JY, Son DJ, Park EK, Song MJ, Hellström M, et al. Anti-inflammatory effect of titrated extract of *Centella asiatica* in phthalic anhydride-induced allergic dermatitis animal model. *Int J Mol Sci.* 2017 Apr 1;18(4).
98. Rameshreddy, P., Uddandrao, V. V. S., Brahmanaidu, P., Vadivukkarasi, S., Ravindarnaik, R., Suresh, P., et al. (2018). Obesity-alleviating potential of asiatic acid and its effects on ACC1, UCP2, and CPT1 mRNA expression in high fat diet-induced obese Sprague–Dawley rats. *Mol. Cell. Biochem.* 442 (1–2), 143–154.
99. Prakash, V.; Jaiswal, N.; Srivastava, M. A Review on Medicinal Properties of *Centella Asiatica*. *Asian J. Pharm. Clin. Res.* 2017, 10, 69–74.
100. Oyenih, A. B., Langa, S. O. P., Mukaratirwa, S., and Masola, B. (2019). Effects of *Centella asiatica* on skeletal muscle structure and key enzymes of glucose and glycogen metabolism in type 2 diabetic rats. *Biomed. Pharmacother.* 112, 108715.
101. Dong, S. H., Liu, Y. W., Wei, F., Tan, H. Z., and Han, Z. D. (2017). Asiatic acid ameliorates pulmonary fibrosis induced by bleomycin (BLM) via suppressing pro-fibrotic and inflammatory signaling pathways. *Biomed. Pharmacother.* 89, 1297–1309.
102. Qiu, J., Yu, L., Zhang, X., Wu, Q., Wang, D., Wang, X., et al. (2015). Asiaticoside attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via down-regulation of NF- κ B signaling pathway. *Int. Immunopharmacol.* 26 (1), 181–187.

103. Ren, L., Cao, Q. X., Zhai, F. R., Yang, S. Q., and Zhang, H. X. (2016). Asiatic acid exerts anticancer potential in human ovarian cancer cells via suppression of PI3K/Akt/mTOR signalling. *Pharm. Biol.* 54 (11), 2377–2382.
104. Fard, S. E., Tafvizi, F., and Torbati, M. B. (2018). Silver nanoparticles biosynthesised using *Centella asiatica* leaf extract: Apoptosis induction in MCF-7 breast cancer cell line. *IET Nanobiotechnol.* 12 (7), 994–1002.
105. Jagtap, N. S., Khadabadi, S. S., Ghorpade, D. S., Banarase, N. B., & Naphade, S. S. (2009). Antimicrobial and antifungal activity of *Centella asiatica* (L.) Urban, Umbeliferae. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 2(2), 328 – 330.
106. Ratz-Lyko, A., Arct, J., & Pytkowska, K. (2016). Moisturizing and antiinflammatory properties of cosmetic formulations containing *Centella asiatica* extract. *Indian Journal of Pharmaceutical Science*, 78(1), 27 – 33.
107. Kar, A., Pandit, S., Mukherjee, K., Bahadur, S., & Mukherjee, P. K. (2017). Safety assessment of selected medicinal food plants used in Ayurveda through CYP450 enzyme inhibition study. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 97(1), 333 – 340 .
108. Bilbao, I., Aguirre, A., Zabala, R., González, R., Rat on, J., & Díaz Pérez, J. L. (1995). Allergic contact dermatitis from butoxyethyl nicotinic acid and *Centella asiatica* extract. *Contact Dermatitis*, 33(6), 435 – 436. .
109. Puttarak, P., Dilokthornsakul, P., Saokaew, S., Dhippayom, T., Kongkaew, C., Sruamsiri, R., Chaiyakunapruk, N. (2017). Effects of *Centella asiatica* (L.) Urb. on cognitive function and mood related out- comes: A systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, 7(1), 1 – 12.
110. Alkan, S., Dadas, B., Celik D., Coskun B.U., Yilmaz F., Basak, T. (2007) The efficacy of N-2-butyl cyanoacrylate in the fixation of nasal septum to the anterior nasal spine in rabbits: experimental study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 264:1425–1430. .

111. Wong KK, Filatov S, Kibblewhite DJ (2010) Septoplasty retards midfacial growth in a rabbit model. *Laryngoscope* 120:450–453.
112. Cengiz AB, Ozyilmaz C, Tabaru A, Kayabasi S, Ege SS, Ruzgar S, et al. Effects of oral isotretinoin on normal and wounded nasal mucosa: an experimental study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. Aralık 2018;275(12):3025–31.
113. Akita, S. Wound Repair and Regeneration: Mechanisms, Signaling. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20, 6328.
114. Reinke, J.M.; Sorg, H. Wound repair and regeneration. *Eur. Surg. Res.* 2012, 49, 35–43.
115. Velnar, T.; Bailey, T.; Smrkolj, V. The wound healing process: An overview of the cellular and molecular mechanisms. *J. Int. Med. Res.* 2009, 37, 1528–1542.
116. Rodrigues, M.; Kosaric, N.; Bonham, C.A.; Gurtner, G.C. Wound Healing: A Cellular Perspective. *Physiol. Rev.* 2019, 99, 665–706.
117. Maquart FX, Bellon G, Gillery P, Wegrowski Y, Borel JP. Stimulation of collagen synthesis in fibroblast cultures by triterpene extracted from centella asiatica. Vol. 24. 1990.
118. Bonté, F.; Dumas, M.; Chaudagne, C.; Meybeck, A.; Bonte, F.; Dumas, M.; Chaudagne, C.; Meybeck, A. Influence of Asiatic Acid, Madecassic Acid, and Asiaticoside on Human Collagen I Synthesis. *Planta Med.* 1994, 60, 133–135.
119. Monavarian, M.; Kader, S.; Moeinzadeh, S.; Jabbari, E. Regenerative Scar-Free Skin Wound Healing. *Tissue Eng. Part B Rev.* 2019, 25, 294–311.
120. Smith R. Recovery and tissue repair. *Br Med Bull.* 1985;41(3):p.295–301. .

121. André RF, Lohuis PJFM, Vuyk HD. Nasal septum perforation repair using differently designed, bilateral intranasal flaps, with nonopposing suture lines. *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery*. 2006 Aug;59(8):829–34.
122. Çakan D, Aydın S, Demir G, Başak K. The effect of curcumin on healing in an animal nasal septal perforation model. *Laryngoscope*. 2019 Oct;129(10):E349-E354.
123. Çakan D, Uşaklıoğlu S. The Effect of Melatonin on Nasal Septal Wound Healing in an Experimental Animal Model. *Facial Plastic Surgery*. 2022 Jul 26;39(2):148–54.
124. Çengel Kurnaz S, Kuruca N, Güvenç D, Kaya MT, Güvenç T. Topical Administration of Carvacrol Improves Healing in Nasal Septal Perforation: An Experimental Animal Study. *Am J Rhinol Allergy*. 2022 Jul 1;36(4):503–9.
125. Külekci Ç, Özer S, Önen S, Korkusuz P, Yılmaz T. Topical Intranasal Insulin Enhances Healing of Nasal Mucosa: An Experimental Animal Study. *Am J Rhinol Allergy*. 2023 May 1;37(3):284–90.
126. MacKay D, Miller AL. Nutritional support for wound healing. *Altern Med Rev*. 2003 Nov;8(4):359-77. PMID: 14653765.
127. Yasurin, P., Sriariyanun, M., & Phusantisampan, T. (2016). The bioavailability activity of *Centella asiatica*. *Applied Science and Engineering Progress*, 9(1), 1 – 9.
128. Zahara, K., Bibi, Y., & Tabassum, S. (2014). Clinical and therapeutic benefits of *Centella asiatica*. *Pure and Applied Biology*, 3(4), 152 – 159.
129. Coldren, C.D.; Hashim, P.; Ali, J.M.; Oh, S.K.; Sinskey, A.J.; Rha, C. Gene expression changes in the human fibroblast induced by *Centella asiatica* triterpenoids. *Planta Med*. 2003, 69, 725–732.
130. X. Nie, H. Zhang, X. Shi et al., “Asiaticoside nitric oxide gel accelerates diabetic cutaneous ulcers healing by activating Wnt/ β -catenin signaling pathway,” *International Immuno-pharmacology*, vol. 79, Article ID 106109, 2020.

131. Liu, M.; Dai, Y.; Li, Y.; Luo, Y.; Huang, F.; Gong, Z.; Meng, Q. Madecassoside Isolated from *Centella Asiatica* Herbs Facilitates Burn Wound Healing in Mice. *Planta Med.* 2008, 74, 809–815.
132. Arribas-López, E.; Zand, N.; Ojo, O.; Snowden, M.J.; Kochhar, T. A Systematic Review of the Effect of *Centella asiatica* on Wound Healing. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2022, 19, 3266.
133. Park, K.S. Pharmacological Effects of *Centella asiatica* on Skin Diseases: Evidence and Possible Mechanisms. *Evid. Based Complement. Altern. Med.* 2021, 2021, 5462633.
134. Boiteau, P.; Ratsimamanga, A.R. Asiaticoside extracted from *Centella asiatica* and its therapeutic uses in cicatrization of experimental and refractory wounds (leprosy, cutaneous tuberculosis and lupus). *Therapies* 1956, 11, 125–149.
135. Ruszymah, B.H.; Chowdhury, S.R.; Manan, N.A.; Fong, O.S.; Adenan, M.I.; Saim, A.B. Aqueous extract of *Centella asiatica* promotes corneal epithelium wound healing in vitro. *J. Ethnopharmacol.* 2012, 140, 333–338. .
136. Nurdin, M.; Yulianty, R.; Latief, S.; Prihantono; Abu, J.; Usman, A.N. Effects of *Centella asiatica* (L.) Urban extract in TNF- α levels. *Gac. Sanit.* 2021, 35, S281–S283.
137. Paocharoen, V. The efficacy and side effects of oral *Centella asiatica* extract for wound healing promotion in diabetic wound patients. *J. Med. Assoc. Thai.* 2010, 93, S166–S170.
138. Ermertcan, A.T.; Inan, S.; Ozturkcan, S.; Bilac, C.; Cilaker, S. Comparison of the effects of collagenase and extract of *Centella asiatica* in an experimental model of wound healing: An immunohistochemical and histopathological study. *Wound Repair Regen.* 2008, 16, 674–681.
139. Camacho-Alonso, F.; Torralba-Ruiz, M.R.; García-Carrillo, N.; Lacal-Luján, J.; Martínez-Díaz, F.; Sánchez-Siles, M. Effects of topical applications of porcine

- acellular urinary bladder matrix and *Centella asiatica* extract on oral wound healing in a rat model. *Clin. Oral Investig.* 2019, 23, 2083–2095.
140. Somboonwong, J.; Kankaisre, M.; Tantisira, B.; Tantisira, M.H. Wound healing activities of different extracts of *Centella asiatica* in incision and burn wound models: An experimental animal study. *BMC Complement. Altern. Med.* 2012, 12, 103.
 141. Feng, X.; Huang, D.; Lin, D.; Zhu, L.; Zhang, M.; Chen, Y.; Wu, F. Effects of Asiaticoside Treatment on the Survival of Random Skin Flaps in Rats. *J. Investig. Surg.* 2021, 34, 107–117.
 142. Calapai, G. Assessment Report on *Centella asiatica* (L.) Urban, Herba; European Medicine Agency: London, UK, 2012; p. 44.
 143. Velnar T, Bailey T, Smrkolj V. The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms. *J Int Med Res.* 2009;37(5):1528 – 1542.
 144. Lindley LE, Stojadinovic O, Pastar I, Tomic-Canic M. Biology and biomarkers for wound healing. *Plast Reconstr Surg.* 2016;138(3):18S.
 145. Sharifi-Rad M, Varoni EM, Iriti M, et al. Carvacrol and human health: a comprehensive review. *Phytother Res.* 2018; 32(9):1675 – 1687.
 146. Aljaafari MN, AlAli AO, Baqais L, et al. An overview of the potential therapeutic applications of essential oils. *Molecules.* 2021;26(3):628.
 147. Biswas D, Mandal S, Chatterjee Saha S, Tudu CK, Nandy S, Batiha GES, et al. Ethnobotany, phytochemistry, pharmacology, and toxicity of *Centella asiatica* (L.) Urban: A comprehensive review. Vol. 35, *Phytotherapy Research*. John Wiley and Sons Ltd; 2021. p. 6624–54.
 148. Wang JJ, Yang L, Chen X. [Observation on the effect of liquid paraffin as adjuvant therapy in treating residual wounds of patients with severe burns]. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi.* 2020 Apr 20;36(4):304-307.

149. 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 Jul 1;279(7):3511–7.
150. Yılmaz YZ, Çakan D. Effect of Locally Administered Estradiol on Wound Healing in a Nasal Septal Perforation Animal Model. *Facial Plastic Surgery*. 2023 Apr 12;40(1):80–5.
151. Shen, X., Guo, M., Yu, H., Liu, D., Lu, Z., and Lu, Y. (2019). Propionibacterium acnes related anti-inflammation and skin hydration activities of madecassoside, a pentacyclic triterpene saponin from *Centella asiatica*. *Biosci. Biotechnol. Biochem*. 83 (3), 561–568.
152. Balakrishnan B, Mohanty M, Umashankar PR, Jayakrishnan A. Evaluation of an in situ forming hydrogel wound dressing based on oxidized alginate and gelatin. *Biomaterials*. 2005 Nov;26(32):6335–42.
153. Celik S, Kilic O, Zenginkinet T, Tuysuz O, Kalcioğlu MT. The Effect of Platelet-Rich Fibrin and Hyaluronic Acid on Perforation of Nasal Septum. *Am J Rhinol Allergy*. 2022 Nov;36(6):719-726. .
154. Kaiser ML, Karam AM, Sepehr A, Wong H, Liaw LH, Vokes DE, Wong BJ. Cartilage regeneration in the rabbit nasal septum. *Laryngoscope*. 2006 Oct;116(10):1730-4.
155. Moqbel SAA, He Y, Xu L, Ma C, Ran J, Xu K, Wu L. Rat Chondrocyte Inflammation and Osteoarthritis Are Ameliorated by Madecassoside. *Oxid Med Cell Longev*. 2020 Feb 1;2020:7540197.
156. Cegielski M, Izykowska I, Podhorska-Okolow M, Zabel M, Dziegiel P. Development of foreign body giant cells in response to implantation of Spongostan as a scaffold for cartilage tissue engineering. *In Vivo*. 2008 Mar-Apr;22(2):203-6. PMID: 18468404.