



**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ÜMRANIYE SAĞLIK
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

KULAK BURUN BOĞAZ KLİNİĞİ

**BEVACİZUMABIN NAZAL MUKOZADA NEDEN
OLDUĞU HASARA KARŞI SUSAM YAĞININ
KORUYUCU ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Betül Aktaş Kipoğlu

(UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2018





**SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ÜMRANIYE SAğLIK
UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ**

KULAK BURUN BOğAZ KLİNİğİ

**BEVACİZUMABIN NAZAL MUKOZADA NEDEN
OLDUğU HASARA KARşI SUSAM YAğININ
KORUYUCU ETKİSİNİN ARAşTIRILMASI**

Dr. Betül Aktaş Kipoğlu

Tez Danışmanı: Op. Dr. Mehmet Sürmeli

(UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2018

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimin büyük bir kısmında eğitimime katkıda bulunan, engin bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, bugüne gelmemde emek sahibi olan değerli hocam sayın Prof. Dr. Çağatay Oysu'ya;

Uzmanlık eğitimim boyunca her zaman yakın ilgi ve desteğini hissettiğim, uzmanlık tezimi hazırlamamda bilgi ve tecrübesiyle yanımda olan, bana yalnızca hekimlik mesleğine değil aynı zamanda hayata dair bilimsellik ve sevgi odaklı bir pencereden bakmayı öğreten değerli hocam sayın Doç. Dr. Ayşe Aslı Şahin Yılmaz'a;

Uzmanlık eğitimim boyunca yanımda olan, uzmanlık tezimi hazırlamamda desteğini aldığım, bilimsel çalışma metodolojisini bana sabırla öğreten tez danışmanım, Op. Dr. Mehmet Sürmeli'ye;

Uzmanlık eğitimim boyunca desteklerini hissettiğim, üzerimde bolca emekleri olan başasistanlarımız ve uzmanlarımız Op. Dr. Burak Karabulut, Op. Dr. İldem Deveci, Op. Dr. Ahmet Cihat Akçay, Op. Dr. İrfan Küçük, Op. Dr. Özgül Gergin Tinay, Op. Dr. Ahmet Adnan Cırık, Op. Dr. Fatih Mutlu, Op. Dr. Serap Önder ve Op. Dr. Yaşar Kemal Duymaz 'a;

Uzmanlık eğitimimin en zor zamanlarında yanımda olan, benimle dertlenen ve çok keyifli zamanlar geçirdiğimiz sevgili asistan arkadaşlarım Dr. Birsen Erzincan, Op. Dr. Şamil Şahin, Dr. Burak Erkmen, Dr. Arzu Tarlanova Ekici, Op. Dr. M. Salih Canpolat, Op. Dr. Hasan Çanakcı, Dr. Gözde Günay, Dr. Fatih Savran, Dr. Büşra Ünsal, Dr. Gizem Meral, Dr. Özge Hacer ve Dr. Ahmet Deveci'ye;

Tez çalışmam için verdikleri destekten dolayı Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi'ne, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye SUAM Patoloji Kliniği'nden Doç. Dr. İtir Ebru Zemheri ve Uz. Dr. Ayşe Nur İhvan'a;

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan keyif aldığım Kulak Burun Boğaz Kliniğinin servis ve ameliyathane hemşire ve personellerine,

Bu noktaya gelmemde çok büyük emekleri olan sevgili aileme ve en büyük destekçim, sevgili eşim Dr. Osman Kipoğlu'na sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Betül Aktaş Kipoğlu

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
TABLolar VE ŞEKİLLER	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1.BURUN EMBRİYOLOJİSİ, ANATOMİSİ HİSTOLOJİSİ VE FİZYOLOJİSİ	2
2.1.1.Embriyoloji	2
2.1.2. Anatomi.....	3
2.1.3. Fizyoloji	4
2.1.4. Histoloji	5
2.2. SIÇAN BURUN ANATOMİSİ, HİSTOLOJİSİ VE FİZYOLOJİSİ	6
2.3. BEVACİZUMAB	7
2.4. SUSAM YAĞI	7
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	9
3.1. DENEYİN GERÇEKLEŞTİRİLMESİ	9
3.2. HİSTOPATOLOJİK İNCELEME	12
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	12
4. BULGULAR	12
4.1. İNFLAMASYON DERESESİ	12
4.2. KANAMA BULGULARI	13
4.3. GOBLET HÜCRE KAYBI	16
4.4. NAZAL SEPTUM PERFORASYONU	16
5.TARTIŞMA	16

6. SONUÇ..... 21

KAYNAKLAR..... 22



SİMGELER VE KISALTMALAR

FDA: Food and Drug Administration

HDL: High Density Lipoprotein

HHT: Herediter Hemorajik Telenjektazi

LDL: Low Density Lipoprotein

VEGF: Vaskuler Endotelyal Growth Factor

VLDL: Very Low Density Lipoprotein



TABLolar VE ŞEKİLLER

Tablo 1: Gruplar	9
Tablo 2: Grupların inflamasyon dercesinin histopatolojik olarak karşılaştırılması ...	12
Tablo 3: Grupların kanama bulgularının histopatolojik olarak karşılaştırılması	13
Tablo 4: Grupların goblet hücre kayıplarının histopatolojik olarak karşılaştırılması	16
Şekil 1: intraperitoneal ilaç uygulanması	10
Şekil 2: İntranazal ilaç uygulanması	10
Şekil 3: Sıçanın burun ve çenesinin ortaya koyulması.....	11
Şekil 4: Sıçanların burun bölgesinin diseksiyonu	11
Şekil 5: Grupların kanama bulgularının karşılaştırılması	13
Şekil 6: Normal Nazal Mukoza.....	14
Şekil 7: Normal nazal mukozanın yakından görünüşü	14
Şekil 8: Solunum epiteli altında yaygın kanama alanları (beyaz oklar: kanama alanları)	15
Şekil 9: Kanama alanlarının yakından görünüşü (beyaz oklar: kanama alanları).....	15

ÖZET

Bevacizumab, onkolojide yaygın kullanımı mevcut olan anti-VEGF monoklonal antikordur. Başlıca meme kanseri, kolorektal kanser, böbrek hücreli kanser, küçük hücreli akciğer kanserinde kullanılmaktadır. Gastrointestinal perforasyon, proteinüri, hipertansiyon, yara iyileşmesinde gecikme gibi yan etkileri mevcuttur. Daha nadir olarak da bevacizumab alan hastalar arasında nazal septum perforasyonu gelişen vakalar bildirilmiştir.

Susam yağı antioksidan ve antiinflamatuvar etkinliğe sahiptir. İntranazal uygulamalarda burun mukozasındaki kuruluk üzerinde olumlu etkileri mevcuttur.

Çalışmamızın amacı bevacizumabın nazal mukoza üzerindeki toksisitesinin histopatolojik olarak gösterilmesi ve susam yağının bu etkiler üzerindeki koruyuculuğunun araştırılmasıdır.

Çalışmaya 21 Sprague-Dawley cinsi sıçan dahil edildi. Sıçanlar 3 gruba ayrıldı. Grup 1'e 7 gün boyunca intraperitoneal serum fizyolojik, grup 2'ye 7 gün boyunca intraperitoneal bevacizumab, grup 3'e 7 gün boyunca intraperitoneal bevacizumab ve intranazal susam yağı verildi. 8. Günde sıçanlar sakrifiye edildi ve burun bölgeleri disseke edildi. Nazal septum histopatolojik olarak incelendi. İnflamasyon derecesi, kanama bulguları ve goblet hücre kaybı araştırıldı.

İnflamasyon derecesi ve goblet hücre kaybı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Kanama bulguları grup 2'de grup 1'e göre artmıştır, grup 3'te ise grup 2'ye göre azalmış olarak saptandı. Sıçanların hiçbirinde makroskopik olarak nazal septum perforasyonu saptanmadı.

Çalışmamızda bevacizumabın nazal mukozadaki kanama bulgularını artırdığını ve susam yağının nazal mukozada görülen kanama bulgularını azalttığını saptadık. Susam yağının bevacizumaba bağlı burun mukozasında oluşabilecek kanamaya karşı koruyucu bir ajan olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Ancak, susam yağının bu alandaki etkinliğinin anlaşılabilmesi için ileri klinik araştırmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Bevacizumab, susam yağı, nazal septum perforasyonu

ABSTRACT

Bevacizumab is an anti-VEGF monoclonal antibody that is widely used in oncology. It is mainly used in breast cancer, colorectal cancer, renal cell cancer, small cell lung cancer. Side effects such as gastrointestinal perforation, proteinuria, hypertension, delay in wound healing are present. More recently, cases of nasal septum perforation have been reported among patients receiving bevacizumab.

Sesame oil has antioxidant and antiinflammatory activity. In intranasal applications, it has a positive affect on the dryness of the nasal mucosa.

The aim of this study is histopathological demonstration of the toxicity of systemic use of bevacizumab on the nasal mucosa and the possible protective effect of sesame oil on these effects.

21 Sprague-Dawley rats were included in the study. The rats were divided into 3 groups. Group 1 received intraperitoneal saline for 7 days, group 2 received intraperitoneal bevacizumab for 7 days, group 3 received intraperitoneal bevacizumab and intranasal sesame oil for 7 days. On day 8, the rats were sacrificed and the nasal tracts dissected. Nasal tracts were examined histopathologically. Inflammation grade, bleeding findings and goblet cell loss were investigated.

There was no significant difference between groups in terms of inflammation and goblet cell loss. Bleeding findings were increased in group 2 compared to group 1, and decreased in group 3 compared to group 2. Nasal septum perforation was not macroscopically detected in any of the rats.

According to our results, bevacizumab increases the findings of bleeding in the nasal mucosa and sesame oil has a protective effect on bleeding in the nasal mucosa. It can be used as a protective agent against bleeding which may occur in the nasal mucosa. However, further clinical investigations are needed to understand the efficacy of sesame oil in this area.

Key words: Bevacizumab, sesame oil, nasal septum perforation

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bevacizumab, kanser tedavisinde kullanılan anti VEGF bir monoclonal IgG1 antikordur. Kemoterapi ile birlikte; kolorektal kanser, ileri küçük hücreli akciğer kanseri, metastatik meme kanseri, ileri böbrek hücreli kanser tedavisinde kullanılmaktadır. Diğer malignitelere kullanımı için çalışmalar devam etmektedir. [1] Başlıca yan etkileri; hipertansiyon, asemptomatik proteinüri, tromboembolik olaylar, gastrointestinal perforasyonlar ve yara yeri iyileşmesinde görülen komplikasyonlardır. [1] Bunlar dışında daha nadir görülen yan etkiler de mevcuttur. Meme kanseri ve kolorektal kanser sebebiyle bevacizumab alan hastalarda nazal septum perforasyonu gelişimi bildirilmiştir. [2]

Susam yağı doymamış yağ asitlerinden zengin antioksidan etkinliğe sahip bir bitkisel yağ çeşididir. Ayrıca antiaterosklerotik ve anti inflamatuvar etkinliğe de sahiptir. [3] Nazal mukoza kuruluğu olan hastalarda susam yağı kullanımının olumlu etkileri bildirilmiştir. [4]

Bevacizumabın nazal mukoza toksisitesini gösteren birçok klinik çalışma olmasına rağmen literatürde bugüne kadar yapılmış herhangi bir histopatolojik çalışma yoktur. Aynı zamanda susam yağının nazal mukozadaki etkisini ve bevacizumabın zararlı etkilerine karşı koruyuculuğunu gösteren bir çalışma da literatürde bulunmamaktadır.

Çalışmamızda bevacizumabın nazal mukoza üzerine olan zararlı etkilerini ve susam yağının bu etkilere karşı olan koruyuculuğunu histopatolojik olarak göstermeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.BURUN EMBRİYOLOJİSİ, ANATOMİSİ HİSTOLOJİSİ VE FİZYOLOJİSİ

Burun solunum sisteminin en üst bölümünü oluşturur. Orta hatta, kranial kavite ile oral kavite arasında bulunur. Önde nostriller aracılığıyla yüze, arkada koana aracılığıyla nazofarenkse açılır. [5]

2.1.1.Embriyoloji

Nazal hava yolu gelişimi gestasyonun 4. haftasında başlar. Nöroektodermden nöral oluk, onun kapanmasıyla da nöral tüp gelişir. 3. haftanın sonu 4. Haftanın başında nöral tüpün kranial ucu olan anterior nöropor kapandıktan sonra ön beyin genişleyerek üstteki ektodermi ileri ve laterale doğru iterek frontonasal prosesi oluşturur. 4. haftanın başında stomodeum (ilkel ağız) oluşur. Stomodeum üzerindeki ektoderm endodermle birleşerek orofarengeal membranı oluşturur. 5. haftada orofarengeal membran parçalanır ve barsak sistemi dışarıya açılmış olur. Frontonazal proses inferiorda ikiye ayrılarak ‘nazal plakodları’ oluşturur. Plakodlar derinleşmeye başlar. 5. haftanın başında önce lateral nazal çıkıntı hemen ardından da medial nazal çıkıntı oluşur. 5. haftanın sonunda bu çöküntü derineleşerek ‘nazal sak’ı oluşturur. 5. haftanın başında olfaktor epitel de gelişmeye başlar ve 7. haftanın sonunda üst lateral duvar ve septum üzerinde erişkin insandaki konumuna yerleşir. [6]

Medial nazal çıkıntı ile maksiller çıkıntı arasındaki bukkonazal oluk arkada bukkonazal membranı oluşturur ve bu yapı ile nazal kavite ağız boşluğundan ayrılır. Dorsalde oronazal membran sonradan rüptüre olarak primitif koanayı oluşturur. Böylece nazal kavite ile posterior primitif oral kavite birleşir. Embriyonun gelişiminde burun kısmı kafanın lateralinde iken büyüme ile beraber orta hatta gelerek birleşme göstermektedir. [6]

Frontonazal çıkıntıdan inferiora doğru mezenşimal çıkıntı uzanarak prekartilajinöz nazal septumu oluşturur. Sfenoid kemikten burun içine doğru kıkırdak büyüyerek kartilaj septumu meydana getirir. [6]

2.1.2. Anatomi

Nazal septum hem fonksiyonel hem de estetik öneme sahiptir. Septum, eksternal burunun ana destek yapısını oluşturur, burnu iki kaviteye ayırır, hava akımını düzenler. [7]

Nazal piramit sefalik kısımda kemik, kaudal kısımda ise kıkırdaktan meydana gelir. Kemik kısmı, maksillanın frontal çıkıntısı ve orta hatta birleşen nazal kemikler oluşturur. Nazal piramidin kıkırdak kısmını ise üst lateral kartilajlar , alar kartilajlar ve sesamoid kartilajlar oluşturur. [5]

Septal kartilaj önde mebranöz septumdan arkada vomer ve etmoidin perpendiküler laminasına kadar uzanır. Süperiora üst lateral kartilajlara, inferiora da maksillanın nazal krestine kollajen liflerle sıkı sıkıya bağlıdır. Posterosuperiora nazal kemiklerin altına doğru birkaç milimetre ilerler ve bu bölgede nazal kemiklere sıkıca tutunur. Kemik septumun anterosuperior bölümünü etmoidin perpendiküler laminası, posteroinferiorunu ise vomer oluşturur. [5]

Nazal kavite tabanının anterior $\frac{3}{4}$ 'ünü maksillanın palatin çıkıntısı posterior $\frac{1}{4}$ 'ünü ise palatin kemiğin horizontal çıkıntısı yapar. Tavanını anteriora doğru frontonasal, etmoidal ve sfenoidal kısımlar oluşturur. Her iki nazal kavitenin medial duvarını nazal septum, lateral duvarını da alt, orta ve üst konkalar oluşturur. Burun boşluğunun en dar kısmı nazal valv bölgesidir. Bu bölge üst lateral kartilajların alt kenarları ile nazal septum arasındadır. [5]

Genel anlamda her konkanın lateralinde kalan nazal kavite bölümü, o bölgenin adıyla anılan meadır. Alt mea en genişleri olup, bu meanın anterior kısmına nazolakrimal kanal açılır. Orta mea paranasal sinüslerin drenajında anahtar bir bölgedir ve bu nedenle büyük önem taşır. Alt konka nazal konkaların en büyüğüdür. Kemiği diğer nazal yapılardan bağımsız bir kemiktir. [5]

Arteryel kanlanma internal karotis arterin oftalmik dalı ve eksternal karotis arterin maksiller ve fasiyal dalları tarafından oluşturulur. Üst nazal septum oftalmik arterin dalları olan anterior ve posterior etmoid arter, posterior ve inferior septum eksternal karotis arterin dalı olan sfenopalatin arter, kolumella

ve kaudal septum superior labial arterin dalı olan septal arter tarafından kanlandırılır. Bu dört arter de kisselbach pleksusunu oluşturur. [7]

Nazal mukozanın innervasyonu otonomik ve duysal komponentlerden oluşur. Otonom sinir sistemi burnun vasküler tonusunu, konkaların konjesyonunu, nazal sekresyonları düzenler. Parasempatik lifler, fasial sinir, genikulat ganglion, vidian sinir ve sfenoplatin ganglion aracılığıyla nazal mukozaya ulaşır. Sempatik lifler de sfenoplatin gangliondan geçerek nazal mukozada sonlanır. Tirgeminal sinirin oftalmik ve maksiller dalı da sfenoplatin gangliondan geçerek nazal mukozanın duysal innervasyonunu oluşturur. [7]

2.1.3. Fizyoloji

Burnun başlıca fizyolojik fonksiyonları; solunan havanın ısıtılması ve nemlendirilmesi, alt havayollarına uygun sıcaklık ve neme sahip havanın ulaştırılması, bu hava akımından zararlı maddelerin uzaklaştırılarak, akciğerin zararlı maddelerden korunmasıdır. Burun aynı zamanda koku almayı sağlayan yapıları da barındırır. [8]

Burun mukozasında ve özellikle alt konkada bulunan venöz sinuzoidler otonom sinir sisteminin kontrolündedir. Parasempatik sinirler vazodilatasyon yaparak nazal konjesyona, sempatik sinirler de vazokonstruksiyon yaparak nazal dekonjesyona neden olurlar. [8]

Nazal siklus, nazal havayolu direncinin siklik bir şekilde ve fizyolojik olarak değişmesidir. Nazal siklusun süresi 2-6 saat arasında değişir. Bu sırada burunun bir tarafında konjesyon, diğer tarafında dekonjesyon olur. Bir sonraki siklusta konjesyon ve dekonjesyon taraf değişir. [8]

Solunan havanın temizlenmesi iki aşamada gerçekleşir. Birinci aşamada havadaki büyük partiküller, nazal vestibüldeki kıllar ve nazal valv tarafından tutularak burun içine girmeleri engellenir. İkinci aşamada ise daha küçük partiküller burundaki mukus tabakasına yapışır ve burunda kalırlar. [8]

Nazal mukus iki tabakadan oluşur. Dış tabaka daha visköz ve kalın tabakadır ve jel tabakası olarak da adlandırılır. Sol tabakası olarak adlandırılan alttaki tabaka ise daha ince ve jel tabakasına göre daha seröz bir yapıdadır. Nazal mukozadaki siliyalar sol tabakası içerisinde ancak bunların uçları jel tabakası

ile temas halindedir. Siliya hareketleriyle jel tabakası ve solunan havadan yakalanan toz, bakteriler, alerjenler, toksik maddeler ve virüsler nazofarinkse doğru itilirler. Buna mukosilyer klirens adı verilir. [8]

Olfaktör epitel, burun boşluğunda orta konkanın medialinde kribriform plate'i kaplayan ve superior konka, septumun superior kısmı ve orta konkanın medialine uzanabilen 2.5 cm² lik bir alandır. Nefes alırken solunan havanın yaklaşık % 15'i olfaktor bölgeden geçer. Solunan hava içindeki koku molekülleri olfaktor epitel üzerindeki mukusta çözünürler. Koku molekülleri daha sonra olfaktor reseptörlere ulaşır. [8]

Nazal kavite, konuşma rezonansını etkiler. 'm' ve 'n' harfleri nazal ünsüzler olarak adlandırılır. Bu ünsüzlerin uygun olarak çıkarılabilmeleri için burun tıkanıklığı olmaması gerekir. Burun tıkanıklığı durumunda, nazone konuşmadan bahsedilir. [8]

2.1.4. Histoloji

Nazal vestibül ter bezleri, sebace bezler ve kıl içeren deriyle kaplıdır. Olfaktor mukoza dışında, nazal kavitenin geriye kalan kısmı silyalı, yalancı çok katlı epitelle kaplıdır. Solunum mukozası olarak da adlandırılan bu mukozayı yüzeyden derine doğru epitel, lamina propria, submukozal tabaka ve periosteal tabaka oluşturur. Solunum mukozasında silyalı hücrelere ek olarak mukozal salgı bezleri ve goblet hücreleri de yer alır. Goblet hücreleri nazal mukusun glikoproteinlerini oluşturan ekzokrin sekresyondan sorumludur. Mukozal salgı bezleri ise mukus örtüsünün seröz kısmını salgırlar. [5]

Olfaktor epitel yalancı çok katlı kolumnar epiteldir ve şu hücreleri barındırır: Olfaktor reseptör hücreler, bazal hücreler, destek hücreleri ve Bowman bezlerinin duktusları. Bazal hücreler olfaktor reseptör hücrelerin yenilenmesinden sorumludur. Olfaktor reseptör hücrelerin siliyaları vardır ve bunlar respiratuar epitel hücrelerin siliyelerine benzer şekilde mukusun içinde dururlar; ancak hareketsizdirler. Olfaktor reseptör hücreler bipolar hücrelerdir; bir uçları nazal mukus içerisinde iken, diğer uçları olfaktor bulbusta bulunur. Olfaktor bulbustaki uçlara olfaktor glomerulus adı verilir. Olfaktor nöronlar lamina propriadan sonra birleşerek demetler halinde myelin kılıfa sarılırlar,

kribriiform plate'i geçerler ve kribriiform plate'deki deliklerden geçerek olfaktor bulbusa gelirler. [8]

2.2. SIÇAN BURUN ANATOMİSİ, HİSTOLOJİSİ VE FİZYOLOJİSİ

İnsan burun yapısı diğerk memelilere gore daha basittir ve temel fonksiyonu nefes almaktır. Diğerk memelilerin burnuna baktığımızda olfaktor fonksiyonun ağır bastığı kompleks bir yapı goryoruz. [9]

Sıçan burun yapısının anatomik ve histolojik özellikleri insan burun yapısına benzerlik gosterir. İnsan anatomisine benzer şekilde sıçan burun anatomisinde vestibül yapısının ardından kompleks konka yapıları ve meatuslar içeren bir nazal kavite yer alır. Sıçan burnunda anteriordan posteriora doğru yerlesen  trbinal yapı bulunur. Bunlar maksilloturbinat, nazoturbinat ve etmoturbinat yapılarıdır. Maksilloturbinat insanlardaki alt konka ile, nazoturbinat orta konka ile etmoturbinat ise st konka ile özdeş olarak değerlendirilir. [9] Turbinatların oluşturduğu ventral, orta ve dorsal meatuslar mevcuttur. Dorsal meatus etmoid resese, orta meatus maksiller sinüse, ventral meatus nden başlayıp nazal kavitenin tabanından ilerleyerek nazofaringeal duktusa açılır. [10] Nazal kavite sagittal olarak hyalen kartilajdan oluşan septum tarafından iki eşit parçaya bölünür. [11]

İnsan ve sıçanda burun histolojik yapısı benzer şekilde skuamöz, respiratuar ve olfaktor epitelden oluşur. İnsandaki respiratuar epitel silyalı yalancı çok katlı kolumnar epitelidir. Sıçanlarda ise nazal mukozada; silyalı kolumnar, silyasız kolumnar, küboidal, bazal ve brush hücreleri olmak üzere 6 tip epitel mevcuttur. Silyalı hücreler insandakine benzer özelliktedirler.[12] Silyasız kolumnar hücrelerde belirgin geniş endoplazmik retikulum bulunur. Kboidal hücreler konka ve lateral nazal duvar üzerinde yer alıp kısa mikrovilliler içerir. Brush hücreleri armut benzeri şekli olan geniş tabanlı, büyük mikrovilliler içeren hücrelerdir. Brush hücreleri sadece sıçanlarda tarif edilmiş bir hücre tipi olma özelliğindedir.[12]

Nazal kavitenin alt kısmında, septumun yanında arkaya doğru uzanan tübüler yapıda, paraseptal kartilajlar tarafından üzeri örtülü vomeronazal organ

adı verilen, başlıca feromonların algılanmasından sorumlu bir yapı bulunur. [13]
Sıçanlarda paranasal sinus olarak sadece maksiller sinüsler bulunur.[12]

2.3. BEVACİZUMAB

Bevacizumab, vasküler endotelial büyüme faktörüne (VEGF) karşı geliştirilmiş bir monoklonal antikordur. VEGF endotel hücre reseptörlerine bağlanarak endotel hücre proliferasyonunu, migrasyonunu, sağkalımını ve vasküler permeabiliteyi artırarak tümör anjiyogenezini artırır. Bevacizumab, VEGF'nin anjiogenezi destekleyen biyolojik fonksiyonlarını inhibe eden antikanser bir ajandır. Bevacizumab Food and Drug Administration (FDA) onaylı olarak servikal kanser, over kanseri, kolorektal kanser, glioblastoma, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, renal hücreli kanser tedavisinde kullanılır. Endometrium kanseri, meme kanseri, malign mezotelyoma, yumuşak doku sarkomlarında da tek ajan olarak ya da sitotoksik ajanlarla kombine edilerek kullanılmasının etkinliği gösterilmiştir. [14]

Bevacizumabın hereditör hemorajik telenjiyektazi (HHT)'de görülen epistaksis üzerinde olumlu etkileri gösterilmiştir. HHT, otozomal dominant aktarılan genetik bir vasküler displazidir. Bevacizumab HHT hastalarına submukozal ya da topikal sprey şeklinde verildiğinde epistaksis skorunu düşürmüştür. [15]

Bevacizumab intravenöz infüzyonla uygulanır. VEGF'ye bağlanır ve yeni damar oluşumunu durdurur. Yeni kan damarları olmadan , tümörler oksijen ile büyüme ve bölünme için gerekli besinleri alamaz. Bu tedavinin en sık istenmeyen etkisi hipertansiyon, stomatit ve ishaldir. Daha seyrek olarak barsaklarda kanama, idrarda protein kaybı ve kalp yetmezliği görülür. Seyrek ciddi istenmeyen etkiler arasında barsak perforasyonu, iyileşmiş yaraların açılması ve inme vardır. [16]

2.4. SUSAM YAĞI

Tarihten bu yana susam yağı insan diyetinin bir parçası olmuştur ve antioksidan etkisinin olduğu kabul edilmiştir. *Pedaliaceae* ailesine ait *Sesamum*

Indicum bitkisinin bir türüdür. İnsandaki immün sistem mekanizmalarının düzenlenmesine yardımcı olur. [17]

Susam yağı, protein ve yağdan zengin yapısı ve lezzetiyle yemek ve farmasötik endüstrisinde önemli bir yere sahiptir. Doymamış yağ asitlerinden (palmitik, stearik, oleik ve linoleik asit) zengindir ve antikolesterol etkiye sahiptir. Aynı zamanda içeriğindeki sesamol, sesamolin, gamatokoferol sayesinde de yüksek antioksidan etkinliğe sahiptir. Bununla birlikte de analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkinliği de mevcuttur. [18]

Susam yağından zengin beslenen farelerde lipit profiline bakıldığında; trigliserit, total kolesterol, low density lipoprotein (LDL) kolesterol, ve very low density lipoprotein (VLDL) kolesterol miktarlarında belirgin düşme saptanmıştır. High density lipoprotein (HDL) seviyesinde de bir miktar yükselme saptanmıştır. [3]

Susam yağından zengin beslenen farelerde kontrol grubuna göre aortik arkta ve abdominal aortada ölçülen aterosklerotik lezyonlarda azalma gözlenmiştir. Ayrıca gen dizilimi sonuçlarına bakıldığında susam yağından zengin beslenen fare grubunun antiateroskleroz genlerinde, kolesterol transport ve metabolizma genlerinde aktifleşme saptanmıştır. Birçok proaterojenik gende de supresyon görülmüştür. Sitokinler incelendiğinde proinflamatuvar sitokinlerde azalma, ölü hücrelerin yok edilmesi ve büyümede etkili sitokinlerde de artma görülmüştür. [3]

Hipertansiyon hastalarında yapılan bir çalışmada mevcut antihipertansif tedaviye ek olarak susam yağından zengin beslenen grubun akut dönemde hem sistolik hem de diyastolik tansiyonunda uzun dönemde de sistolik tansiyonunda düşme görülmüştür. [19]

Sıçanlarda streptozosin verilerek diabet modeli oluşturulmuş ve iki gruba ayrılmışlardır. Bir grup susam yağından zengin diyetle beslenirken diğer grup da kontrol grubu olarak kabul edilmiştir ve sonuçlandırıldığında susam yağından zengin beslenen sıçanları kan şekeri seviyesi daha düşük, insulin seviyesi de daha yüksek bulunmuştur. [20]

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Patoloji Klinikleri tarafından Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezinde gerçekleştirildi. Çalışmanın etik kurul onayı, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanları Yerel Etik Kurulundan alındı. (07.05.2018 protokol kodu: 49.2018.mar) Çalışma süresince Avrupa Konseyi'nin önerdiği standartlara (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes) (ETS 123) uygun hareket edildi.

3.1. DENEYİN GERÇEKLEŞTİRİLMESİ

Çalışmamızda ortalama ağırlıkları 300 gr olan 21 adet Sprague-Dawley cinsi erkek sıçan kullanılmıştır. Hayvanlar her grupta 7 hayvan olmak üzere 3 gruba ayrıldı.

(Tablo 1) Grup 1'e her gün aynı saatte günde 1 kez intraperitoneal olarak 2 ml salin enjekte edildi. Grup 2'ye her gün aynı saatte günde 1 kez 15 mg/kg bevacizumab intraperitoneal olarak enjekte edildi. (Şekil 1) Grup 3'e her gün aynı saatte günde 1 kez 15 mg/kg bevacizumab intraperitoneal olarak enjekte edilmiş ve susam yağı günde 1 kez her iki nostrile 1'er damla intranasal olarak uygulandı. (Şekil 2) 7 gün boyunca bu protokol uygulandı.

Tablo 1: Gruplar

Grup 1	İntraperitoneal salin (kontrol)
Grup 2	İntraperitoneal bevacizumab
Grup 3	İntraperitoneal bevacizumab + intranasal susam yağı

Sıçanlar her kafeste en fazla 4 hayvan olacak şekilde 12 saat aydınlık-karanlık siklusunda ve 24 ± 2 °C'lik ortamda tutularak, standart laboratuvar diyeti ile beslenmiştir. Hayvanların deney süresi içinde ad libitum olarak istedikleri kadar su içip, yem yiyebilmeleri sağlandı.



Şekil 1: intraperitoneal ilaç uygulanması



Şekil 2: İntranazal ilaç uygulanması

Deneyin 8. gününde 100 mg/kg intraperitoneal pentobarbital enjeksiyonu yapılarak sıçanlar sakrifiye edildi. Sıçanların burun ve paranasal sinüsleri ve üst çene de spesimene dahil edilerek gözlerin alt seviyesinden blok halinde çıkarıldı (Şekil 3 ve Şekil 4)



Şekil 3: Sıçanın burun ve çenesinin ortaya koyulması



Şekil 4: Sıçanların burun bölgesinin diseksiyonu

3.2. HİSTOPATOLOJİK İNCELEME

Sıçanlara ait nazal mukoza örnekleri 24 saat % 10'luk tamponlanmış nötral formalinde tespit edilip, tespit işlemi sonrası rutin doku takip işleminden (Leica TP 1020, Nussloch, Germany) geçirilen dokulara 4-6 saat %10'luk formik asit ile dekalsifikasyon yapıldı. Bu dokulardan parafin bloklar hazırlanarak bu bloklardan 4 µmetrelik kesitler yapıldı ve kesitler Hemotoksilen Eozin (H&E) ile boyanmış olup, boyanan kesitler ışık mikroskopunda (Olympus Cx41) tek kör yöntem ile inflamasyon derecesi, kanama bulguları ve goblet hücre kaybı semikantitatif olarak değerlendirildi.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Verilerin karşılaştırılmasında ise Fisher's Exact Ki-Kare testi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

4.1. İNFLAMASYON DERECESESİ

Grup 1, grup 2 ve grup 3 arasında inflamasyon derecesi açısından anlamlı fark saptanmadı. (Tablo 2)

Tablo 2: Grupların inflamasyon derecesinin histopatolojik olarak karşılaştırılması

İnflamasyon	Gruplar			p-değeri
	Grup 1	Grup 2	Grup 3	
Hafif	N	4	4	2
	%	57,1%	57,1%	28,6%
Orta	N	2	2	3
	%	28,6%	28,6%	42,9%
Yoğun	N	1	1	2
	%	14,3%	14,3%	28,6%

Pearson Chi-Square * $p < 0.05$

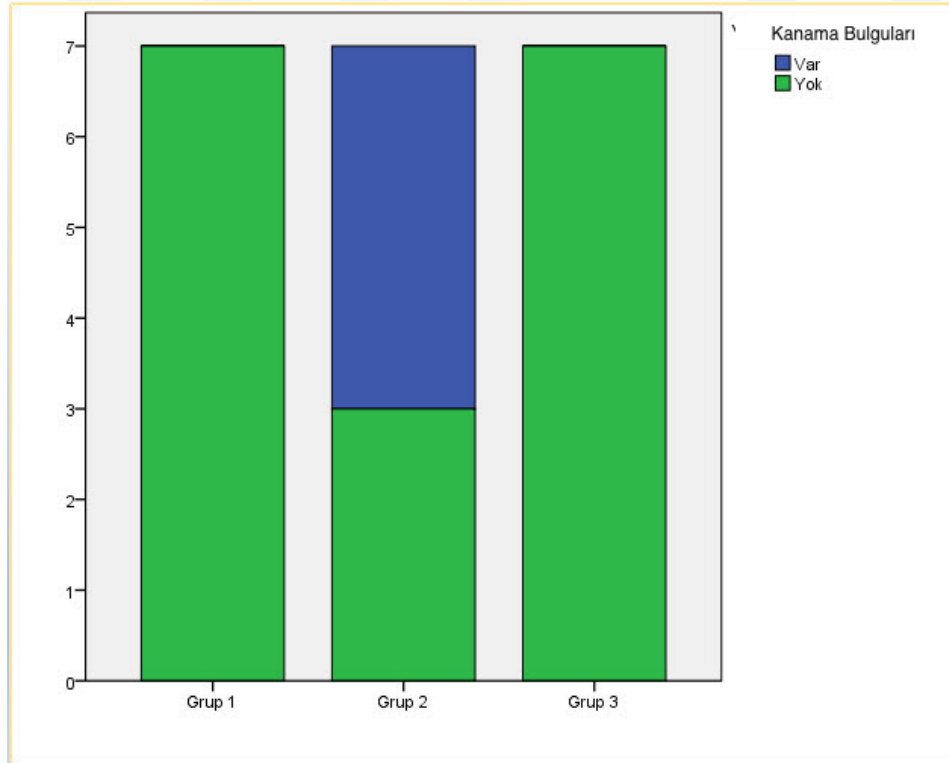
4.2. KANAMA BULGULARI

Kanama bulgularının varlığı açısından gruplar incelendiğinde grup 1 ve grup 3'te kanama bulgularının olmadığı (Şekil 6 ve Şekil 7) grup 2'de ise 4 sıçanda (%57,1) kanama bulguları olduğu saptandı. (Şekil 8 ve Şekil 9) Grup 1, grup 2 ve grup 3 istatikselsel olarak incelendiğinde gruplar arasında istatikselsel olarak anlamlı fark mevcuttu. ($p= 0,035$) İstatikselsel farkın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak için gruplar ikili olarak karşılaştırıldı ve grup 2'nin grup 1 ve grup 3'e göre istatikselsel olarak anlamlı şekilde farklı olduğu saptandı. (Tablo 3) (Şekil 5)

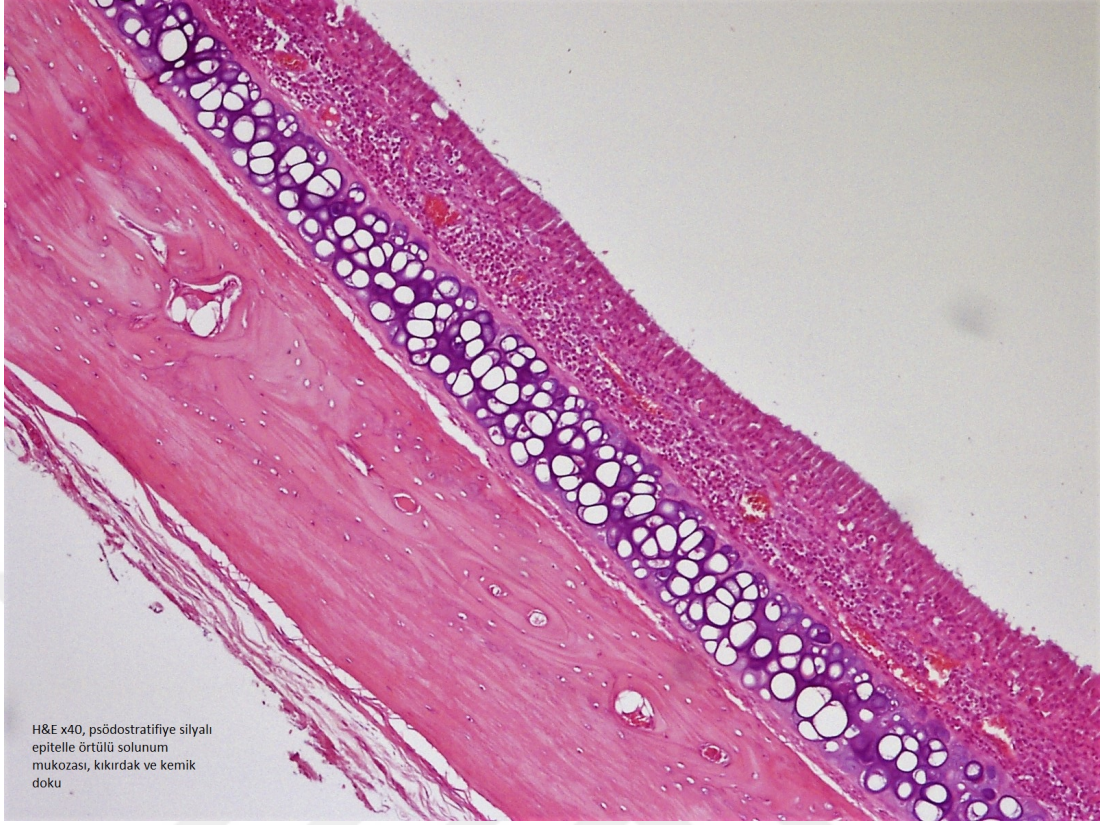
Tablo 3: Grupların kanama bulgularının histopatolojik olarak karşılaştırılması

Kanama Bulguları		Gruplar			P değeri
		Grup 1	Grup 2	Grup 3	
Var	N	0	4	0	0,035*
	%	0,0%	57,1%	0,0%	
Yok	N	7	3	7	
	%	100,0%	42,9%	100,0%	

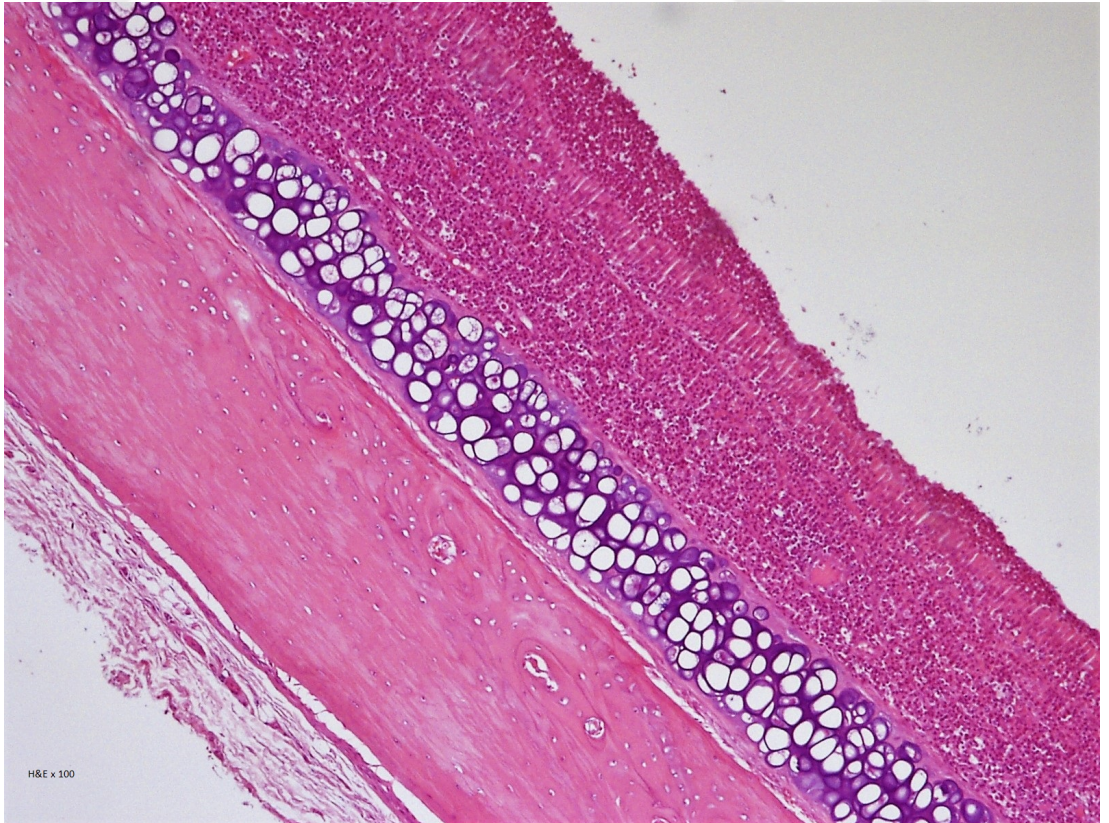
Pearson Chi-Square * $p<0,05$



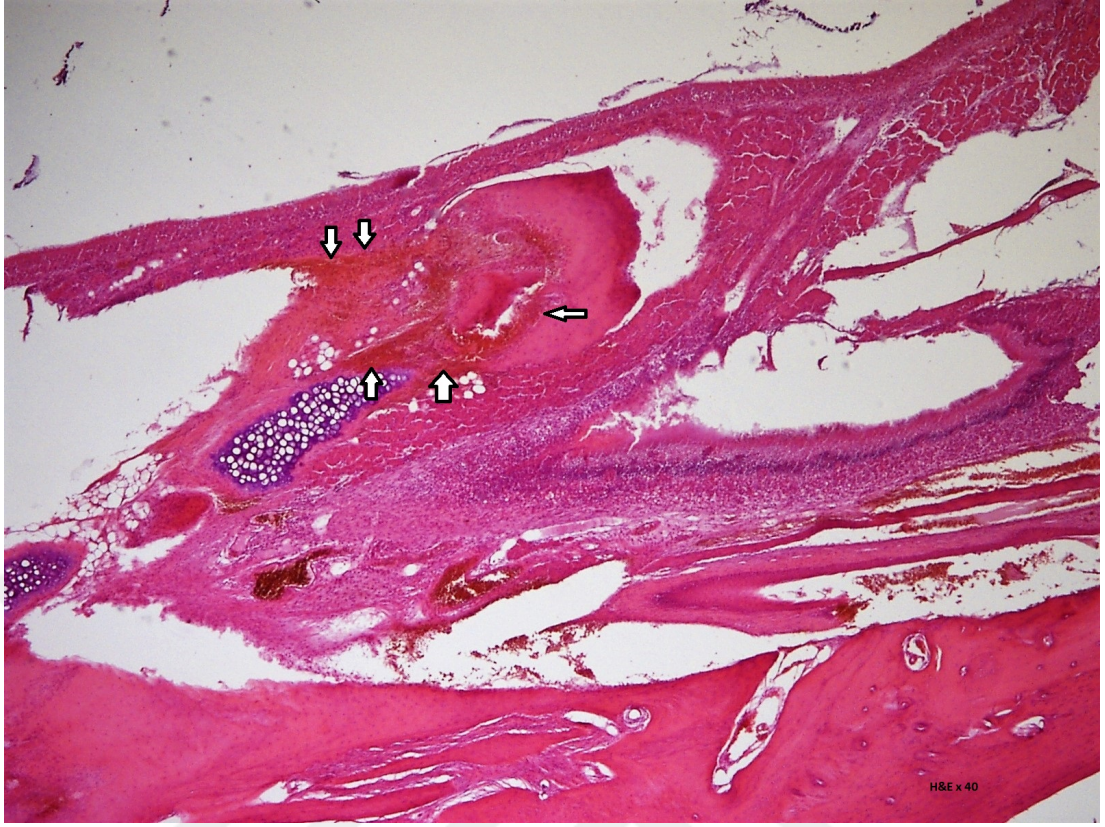
Şekil 5: Grupların kanama bulgularının karşılaştırılması



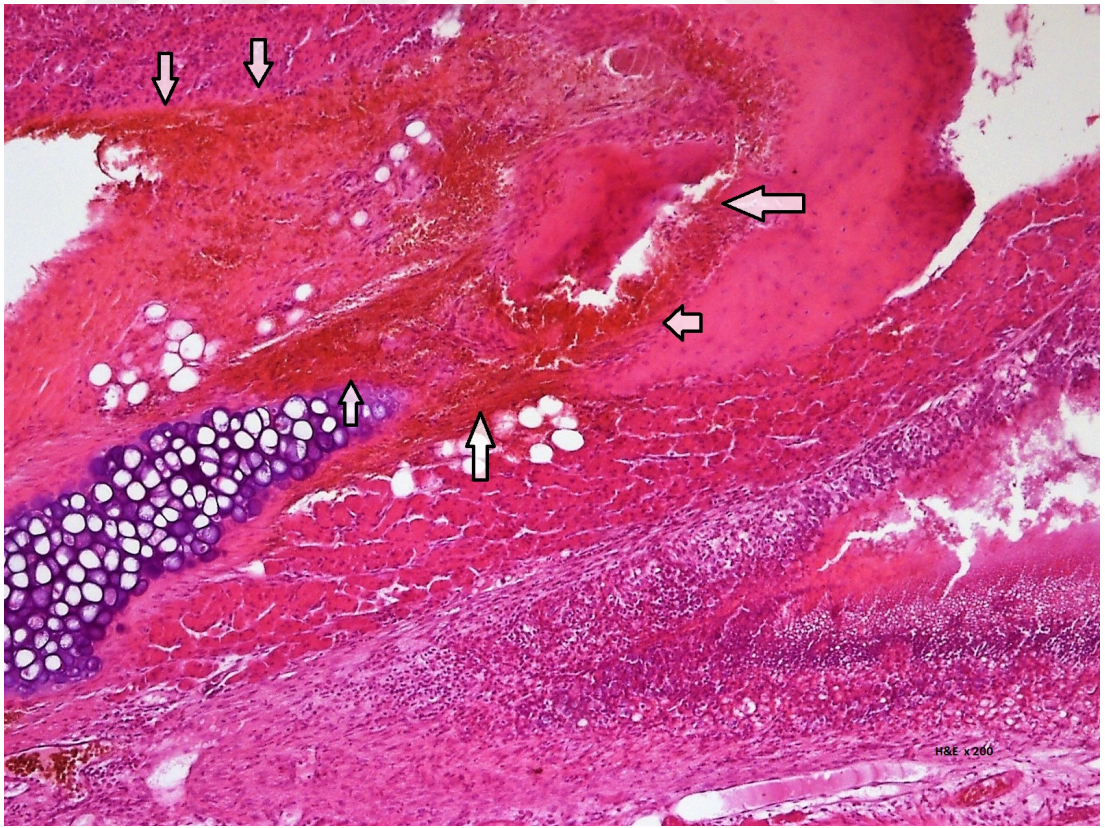
Şekil 6: Normal Nazal Mukoza



Şekil 7: Normal nazal mukozanın yakından görünüşü



Şekil 8: Solunum epiteli altında yaygın kanama alanları (beyaz oklar: kanama alanları)



Şekil 9: Kanama alanlarının yakından görünüşü (beyaz oklar: kanama alanları)

4.3. GOBLET HÜCRE KAYBI

Gruplar goblet hücre kaybı açısından karşılaştırıldı. Grup 1, grup 2 ve grup 3 arasında anlamlı fark saptanmadı. (Tablo 4)

Tablo 4: Grupların goblet hücre kayıplarının histopatolojik olarak karşılaştırılması

Goblet Hücre Kaybı		Groups		
		Grup 1	Grup 2	Grup 3
Var	N	1	1	1
	%	14,3%	14,3%	14,3%
Yok	N	6	6	6
	%	85,7%	85,7%	85,7%

4.4. NAZAL SEPTUM PERFORASYONU

Gruplar incelendiğinde sıçanların hiçbirisinde makroskopik ya da mikroskopik olarak nazal septum perforasyonu saptanmadı.

5.TARTIŞMA

Antianjiogenetik ilaçların onkolojik tedavilerde yer alması son dönemde çok yaygınlaşmıştır. Günümüzde en sık kullanılan anti VEGF ilaç bevacizumabtır ve birçok kanser tedavisinde aktif olarak kullanılmaktadır. Bevacizumabın birçok yan etkisi gösterilmiştir. Başlıcaları intestinal perforasyon, hemoraji, gecikmiş yara iyileşmesi, ciddi kardiyovasküler problemler, hipertansiyon ve proteinüridir. Bunlara göre daha nadir olarak nazal septum perforasyonu da bazı olgularda bildirilmiştir. [2]

Nazal septum perforasyonunun sebepleri arasında Wegener granülomatozisi, sarkoidoz, sistemik lupus eritomatozis gibi romatolojik hastalıklar; sifiliz, lepra gibi enfeksiyöz hastalıklar; travma, daha az sıklıkta olmak üzere malignite, ilaç kötüye kullanımı mevcuttur. Nazal septum perforasyonunun birçok sebebi tanımlanmış olmasına rağmen belirgin bir çoğunluğu da nonspesifik ya da idiopatik olarak tanımlanmıştır. [21] Bevacizumabın antianjiogenetik etkisiyle ilişkili olarak nazal

septum perforasyonu yapabileceği düşünülmektedir. Bevacizumab nazal septumun vaskülarizasyonunu etkileyerek nazal septumun kanlanması ve dolayısıyla da canlılığını azaltabilmektedir. [22]

Kemoterapötiklerin yol açtığı mukozit nazal mukozanın zayıflamasına neden olmaktadır. Kemoterapinin indüklediği nötropeni lokal enfeksiyonlara zemin hazırlamakta; sümkürme, burun temizleme gibi uygulamalar nazal travma etkisi yaparak mukozal hasarı tetiklemektedir. Sonuçta kemoterapötiklerin ve bevacizumabın birlikteliği mukozada ülserasyona, kanamaya ve perforasyona yol açabilmektedir. [23]

Nazal septumda konkomitan kemoterapiye, premedikasyon olarak verilen steroidlere ya da diğer faktörlere bağlı olarak oluşan mukozal laserasyona ve sonuçta avasküler kıkırdak dokusunun ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Kıkırdak dokusunu besleyen mukoperikondriumun iyileşmesi de bevacizumab tarafından olumsuz etkilenir. Kıkırdak gelişiminde de VEGF etkisi mevcuttur. [24] Bevacizumab anti VEGF etkisiyle kıkırdak gelişimini olumsuz etkiler. Beslenemeyen ve gelişimi etkilenen septal kartilaj da perforasyona zemin hazırlar.

Bevacizumab alan ve nazal septum perforasyonu gelişen vakalara bakıldığında genellikle konkomitan kemoterapi aldıkları görülmüştür. [2] [23] [25] [26] [27] Konkomitan verilen kemoterapötiklerin önemli bir grubu taksanlardır. Taksanların da antianjiogenetik etkileri mevcuttur. [28] İleri evre meme kanseri ve metastatik over kanseri sebebiyle yalnız dokataksel kullanan iki hastada nazal septum perforasyonu geliştiği bildirilmiştir. [29]

Mailiez ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada bevacizumab ve konkomitan kemoterapi (paklitaksel ve dokataksel) alan 70 meme kanseri hastası incelenmiştir. 5 hastada nazal septum perforasyonu görülmüştür. 50 hastada epistaksis, 11 hastada nazal krutlanma tespit edilmiştir. 30 hastada da değişik derecelerde mukozal toksisite görülmüştür. [23]

Petrelli ve arkadaşlarının yaptığı bir olgu sunumunda paklitaksel ve bevacizumab alan 48 yaşında meme kanseri hastasında nazal septum perforasyonu ve çevre mukozada nekroz gelişmiştir. Bunun üzerine bevacizumab kesilmiş ve topikal olarak intranasal vitamin uygulanmıştır. 1 ay sonra kontrol muayenesinde septal perforasyonda ilerleme görülmemiş, etraftaki mukozada iyileşme görülmüştür. [25]

Geltzeiler ve arkadaşlarının yaptığı bir olgu sunumunda over kanseri nedeniyle bevacizumab alan 59 yaşında bir kadın hastada anterior nazal septum perforasyonu gelişmiştir. Muayenede krutlanma ve yaklaşık 0.5 cm perforasyon görülmüştür. Hastanın hikayesinde geçirilmiş operasyon ya da kokain kullanımı yoktur. Ailesinde ya da kendisinde otoimmün hastalık yoktur. Bevacizumab birkaç haftalığına kesilmiş ve septuma nemlendirici jel uygulanmıştır. Perforasyon stabil kalmış ve sonrasında bevacizumab tedavisine tekrar başlanmıştır. [30]

D'amico ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada çeşitli onkolojik hastalıklardan dolayı bevacizumab ve kemoterapi alan 47 hasta incelenmiştir. Nazal mukozayı etkileyebilecek diğer sistemik hastalıkları (Wegener, Sistemik Lupus Eritematosus) olan kişiler çalışma dışı bırakılmıştır. 1 hastada nazal septal perforasyonu, 29 hastada epistaksis gözlenmiştir. Bu yan etkilerin görülme sıklığının yüksek doz bevacizumab alan hastalarda daha fazla olduğu saptanmıştır. [2]

Burkart ve arkadaşlarının yaptığı bir olgu sunumunda; metastatic over kanseri nedeniyle bevacizumab alan hastada nazal septum perforasyonu geliştiği bildirilmiştir. Hastada epistaksis başlamış sonrasında yapılan kbb muayenesinde nazal septum perforasyonu geliştiği görülmüştür. Hastaya nazal hijyen ve gözlem önerilmiştir. Takiplerinde perforasyonun genişlediği görülmüştür. Bunun üzerine septumdan biyopsi alınmış ve olası malignite ya da Wegener granülomatosisi gibi hastalıklar ekarte edilmiştir. Hasta romatoloji konsültasyonu ile değerlendirilmiş ve herhangi bir otoimmün patoloji saptanmamıştır. Hastanın sigara, alkol ya da madde kullanma hikayesi mevcut değildir. Hastanın perforasyonu stabil hale geldikten sonra perforasyona silastik bir septal buton tatbik edilmiş ve hastada semptomatik bir rahatlama elde edilmiştir.[31]

Ramiscal ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, metastatic kolorektal karsinom nedeniyle bevacizumab ve konkomitan kemoterapi alan 100 hasta incelenmiştir. 24 hastada epistaksis, 1 hastada da nazal septum perforasyonu görülmüştür. Nazal septum perforasyonu gelişen hastada bevacizumab kesilmiştir. Antibiyotik ve local irrigasyon uygulanmış ve sekelsiz iyileşmiştir. [26]

Yaptığımız çalışmada yüksek doz bevacizumab alan sıçanların nazal septumları makroskopik olarak incelendiğinde nazal septal perforasyon saptamadık.

Bevacizumab, HHT hastalarında görülen epistaksis tedavisinde yer almaktadır. Bevacizumab, monoklonal bir VEGF inhibitörüdür. HHT'de etkilenen genlerin çoğunluğu VEGF ile ilişkilidir. Bu hastalarda kanda VEGF seviyesi artmış olarak bulunmuştur. Buna dayanarak bevacizumab nazal mukozaya submukozal enjeksiyon ve topikal sprey şeklinde uygulanmış ve epistaksisin şiddetinde ve sıklığında azalma görülmüştür. [32]

HHT'de kullanılan bevacizumab dozu oftalmolojide retinal neovaskülarizasyon tedavisinde kullanılan bevacizumab dozu gibi düşüktür. [33] Onkolojide yüksek doz bevacizumab kullanıldığında görülen gastrointestinal perforasyon, hipertansiyon gibi yan etkilerin oftalmolojik lokal kullanımda görülme olasılığı çok daha düşüktür. Lokal intranasal bevacizumab kullanımının yan etki profili ise kesin olarak tanımlanmamıştır. [32]

Chen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada HHT hastalığı mevcut olan 52 hastaya intranasal bevacizumab tedavisi başlanmıştır. 21 tanesine topikal, 31 tanesinde de submukozal intranasal bevacizumab enjeksiyonu yapılmıştır. Takipler sırasında 5 hastada nazal septum perforasyonu görülmüştür. Bu 5 hastanın hepsi submukozal bevacizumab enjeksiyonu ve birlikteliğinde potasyum titanil fosfat (KTP) lazer ile fotokoagülasyon yapılan hastalardır. [32]

Çalışmamızda sistemik olarak yüksek doz bevacizumab verilen sıçanların nazal mukozası histopatolojik olarak incelendiğinde kanama bulgularının arttığı görüldü.

Bevacizumab ile birlikte konkomitan kemoterapi alan hastalarda gelişen septal perforasyonun etyolojisi kesin olarak bilinmemektedir. Ayırıcı tanıda bevacizumab etkisi, konkomitan kemoterapi etkisi, otoimmün hastalıklar, vaskülitler, kokain kullanımı mevcuttur. [21] Yaptığımız çalışmada sıçanlara yalnızca bevacizumab uygulandı. Sonuçta sıçanlarda nazal septal perforasyon gelişmediği gözlemlendi.

Literatürde şu ana kadar yapılmış çalışmalar arasında bevacizumabın nazal mukozadaki etkisini histopatolojik olarak gösteren bir çalışma yoktur. Günümüzde bevacizumabın nazal mukoza üzerindeki olası yan etkilerini önlemek için profilaktik amaçlı ya da bevacizumab kullanmakta olan hastalarda gelişen nazal mukoza toksisitesini tedavi amaçlı klinik ya da histopatolojik bir çalışma bulunmamaktadır.

Baş boyun bölgesine radyoterapi verilen hastalarda meydana gelen burun kuruluğu, kurutlanma ve burun tıkanıklığı şikayetleri için susam yağı verilmiştir ve hastaların susam yağı kullanmadıkları dönemle kullandıkları dönemdeki VAS (visual analog scale) skorları karşılaştırılmıştır ve susam yağı kullanılan dönemde semptomlar istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde gerilemiştir. [34]

Burun kuruluğu şikayeti olan hastaların bir kısmına intranasal susam yağı, bir kısmına serum fizyolojik verilmiştir ve VAS skorlarındaki azalmalar karşılaştırılmıştır. Susam yağı kullananlarda semptomlardaki düzelme serum fizyolojik kullananlara göre anlamlı olarak yüksektir. [4]

Çalışmamızda bevacizumab ile birlikte profilaktik olarak intranasal verilen susam yağının kanama bulgularını azalttığını saptadık. .

Çalışmamızın sınırlayıcı yönü kontrol grubunda inflamasyon mevcudiyetidir. İnflamasyon derecesine bakıldığında gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bu durum kontrol grubu ile bevacizumab alan grubun inflamasyon derecelerinin karşılaştırılmasını güçleştirmektedir.

6. SONUÇ

Bevacizumab onkolojide kullanımı gittikçe artmakta olan bir antikanser ajandır. Çalışmamızda bevacizumab verilen sıçan gruplarında nazal septum perforasyonu saptanmadı. Bu sonuç bevacizumabın tek başına nazal septum perforasyonuna sebep olmadığını ancak diğer etkenlerle birleştğinde nazal septum perforasyonuna zemin hazırladığını ve perforasyon gelişmesi için tetikleyici faktör olarak rol aldığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda bevacizumab tedavisi sonucunda nazal mukozada kanamada artış oluştuğunu ve lokal susam yağı uygulamasının burun mukozasındaki kanamaya karşı koruyucu bir rol üstlenebileceğini saptadık. Susam yağı burun mukozasında bevacizumaba bağlı oluşan istenmeyen yan etkilere karşı koruyucu bir ajan olarak kullanılabilir.

Bevacizumabın nazal mukoza üzerindeki etkisini daha net bir şekilde göstermek ve susam yağının bu alandaki etkinliğinin anlaşılabilmesi için daha fazla klinik ve histopatolojik deneysel çalışmaya ihtiyaç vardır. Bevacizumab alan hastaların nazal semptomlarının hayat kalitesine etkisi, hangi durumlarda ilacın kesileceği, nazal septum perforasyonu gelişmesi halinde durumun nasıl yönetileceği konusunda yapılacak çalışmalar yol gösterici olacaktır.

KAYNAKLAR

- [1] F. Kazazi-Hyseni, J. H. Beijnen, and J. H. M. Schellens, "Bevacizumab," *Oncologist*, vol. 15, no. 8, pp. 819–825, 2010.
- [2] M. D. Amico *et al.*, "An observational study of nasal cavity toxicity in cancer patients treated with bevacizumab," *Expert Opin. Drug Saf.*, vol. 13, no. 12, p. 0, 2014.
- [3] C. A. Narasimhulu, K. Selvarajan, D. Litvinov, and S. Parthasarathy, "Anti-Atherosclerotic and Anti-Inflammatory Actions of Sesame Oil," *J. Med. Food*, vol. 18, no. 1, pp. 11–20, 2015.
- [4] J. Johnsen, B. M. Bratt, O. Michel-Barron, C. Glennow, and B. Petruson, "Pure sesame oil vs isotonic sodium chloride solution as treatment for dry nasal mucosa.," *Arch. Otolaryngol. Head. Neck Surg.*, vol. 127, no. 11, pp. 1353–1356, 2001.
- [5] Özcan Müge, "Burun Anatomisi ve Fizyolojisi," in *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi*, 2.baskı., Koç Can, Ed. 2013, pp. 391–396.
- [6] İ. Haberal, "No Title," in *Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi 3. cilt*, M. Önerci and R. Midilli, Eds. 2016, pp. 1–4.
- [7] R. Kridel and A. S. Brien, *Nasal Septum*, Sixth Edit. Elsevier Inc.
- [8] Ö. Müge, "Burun Fizyolojisi," in *Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi 3. cilt*, Ö. Metin and M. Raşit, Eds. 2016, pp. 45–54.
- [9] K. George, *The Laboratory Rat (Handbook of Experimental Animals)*. UK: Academic Press, 2000.
- [10] L. C. Uraih and R. R. Maronpot, "Normal histology of the nasal cavity and application of special techniques," *Environ. Health Perspect.*, vol. 85, pp. 187–208, 1990.
- [11] R. Hebel and M. W. Stromberg, *Anatomy and embryology of the laboratory rat*. Federal republic of Germany, 1986.
- [12] G. K. Reznik, "Comparative anatomy, physiology, and function of the upper respiratory tract.," *Environ. Health Perspect.*, vol. 85, no. 4, p. 171, 1990.
- [13] A. Hunter, D. Fleming, and A. Dixson, "The structure of the vomeronasal organ and nasopalatine ducts in *Aotus trivirgatus* and some other primate species.," *J. Anat.*, pp. 217–225, 1984.
- [14] M. K. Frey, F. Dao, N. Olvera, J. A. Konner, M. N. Dickler, and D. A. Levine, "Genetic predisposition to bevacizumab-induced hypertension," *Gynecol. Oncol.*, vol. 147, no. 3, pp. 621–625, 2017.
- [15] T. T. Karnezis and T. M. Davidson, "Efficacy of intranasal bevacizumab (Avastin) treatment in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia-associated epistaxis," *Laryngoscope*, vol. 121, no. 3, pp. 636–638, 2011.
- [16] R. D. P. D. Howland and M. J. P. D. Mycek, *Lippincott's Illustrated Reviews*, 3rd ed. Nobel tıp Kitabevleri, 2009.
- [17] T. S. M. Saleem, S. D. Basha, G. Mahesh, P. V. S. Rani, N. S. Kumar, and C. M. Chetty, "Analgesic, Anti-pyretic and Antiinflammatory Activity of Dietary Sesame Oil in Experimental

- Animal Models,” *Pharmacol.* 2, 2011.
- [18] É. Maria *et al.*, “Antinociceptive and Anti-Inflammatory Activities of the Sesame Oil and Sesamin,” pp. 1931–1944, 2014.
- [19] K. Karatzi, K. Stamatelopoulos, M. Lykka, P. Mantzouratou, and S. Skalidi, “Acute and Long-Term Hemodynamic Effects of Sesame Oil Consumption in Hypertensive Men,” vol. 14, no. 9, 2012.
- [20] M. Nasir, A. A. Anjum, P. Swan, and K. Sweazea, “Evaluation of White Sesame Seed Oil on Glucose Control and Biomarkers of Hepatic, Cardiac, and Renal Functions in Male Sprague-Dawley Rats with Chemically Induced Diabetes,” *J. Med. Food*, vol. 20, no. 5, pp. 448–457, 2017.
- [21] I. I. Diamantopoulos and N. S. Jones, “The investigation of nasal septal perforations and ulcers,” vol. 115, no. July, pp. 541–544, 2001.
- [22] J. A. B. Ramiscal and A. Jatoi, “Nasal Septal Perforation from Bevacizumab : A Discussion of Outcomes , Management , and Pharmacovigilance,” pp. 307–310, 2012.
- [23] A. Mailliez, C. Baldini, J. T. Van, V. Servent, Y. Mallet, and J. Bonneterre, “Nasal septum perforation: A side effect of bevacizumab chemotherapy in breast cancer patients,” *Br. J. Cancer*, vol. 103, no. 6, pp. 772–775, 2010.
- [24] E. Zelzer, “VEGFA is necessary for chondrocyte survival during bone development,” *Development*, vol. 131, no. 9, pp. 2161–2171, 2004.
- [25] F. Petrelli, M. Cabiddu, C. Barbara, and S. Barni, “A patient presenting nasal septum perforation during bevacizumab-containing chemotherapy for advanced breast cancer,” *Breast Cancer*, vol. 18, pp. 226–230, 2011.
- [26] J. A. B. Ramiscal and A. Jatoi, “Bevacizumab-induced nasal septal perforation: Incidence of symptomatic, confirmed event(s) in colorectal cancer patients,” *Acta Oncol. (Madr)*, vol. 50, no. 4, pp. 578–581, 2011.
- [27] C. A. Rodriguez, T. Martin, R. Lozano, A. Gomez, and J. J. Cruz, “Spontaneous nasal perforation in a bevacizumab-treated patient with metastatic breast cancer,” *Breast J.*, vol. 23, no. 6, pp. 745–746, 2017.
- [28] D. S. Grant, T. L. Williams, M. Zahaczewsky, and A. P. Dicker, “Comparison of antiangiogenic activities using paclitaxel (taxol) and docetaxel (taxotere),” *Int. J. Cancer*, vol. 104, no. 1, pp. 121–129, 2003.
- [29] T. H. Tan, B. Stevenson, and D. Yip, “Docetaxel-induced nasal septal perforation [1],” *Intern. Med. J.*, vol. 36, no. 7, pp. 471–472, 2006.
- [30] M. Geltzeiler and T. O. Steele, “Nasal Septal Perforation Secondary to NU,” *Am. J. Otolaryngol. Neck Med. Surg.*, 2017.
- [31] C. M. Burkart, J. J. Grisel, and D. B. Hom, “Spontaneous Nasal Septal Perforation With Antiangiogenic Bevacizumab Therapy,” no. September, pp. 1539–1541, 2008.
- [32] S. Chen IV, T. Karnezis, and T. M. Davidson, “Safety of intranasal Bevacizumab (avastin) treatment in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia-associated epistaxis,”

Laryngoscope, vol. 121, no. 3, pp. 644–646, 2011.

- [33] S. S. Lynch and C. M. Cheng, “Bevacizumab for neovascular ocular diseases,” *Ann. Pharmacother.*, vol. 41, no. 4, pp. 614–625, 2007.
- [34] T. Björk-Eriksson, M. Gunnarsson, M. Holmström, A. Nordqvist, and B. Petruson, “Fewer problems with dry nasal mucous membranes following local use of sesame oil,” *Rhinology*, vol. 38, no. 4, pp. 200–203, 2000.

