

**T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ALLANTOİNİN NAZAL MUKOZADA YARA İYİLEŞMESİ
ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Mehmet Emre SİVRİCE

UZMANLIK TEZİ

KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. Hasan YASAN

**Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi araştırma projeleri yönetim birimi
tarafından 3921-TU1-14 proje numarası ile desteklenmiştir.**

ISPARTA - 2014

ÖNSÖZ

Asistanlığım süresince birlikte çalışma onuruna eriştiğim, eğitimime büyük katkıları bulunan değerli hocalarım Prof. Dr. Mustafa TÜZ'e, Prof. Dr. Murat YARIKTAŞ'a, Doç. Dr. Giray AYNALI'ya, ayrıca eğitimimde büyük hakkı olan yardımlarını esirgemeyen, aynı zamanda tez danışmanı hocam Prof. Dr. Hasan YASAN'a,

Berber cerrahinin yoğun temposunu yüklendiğimiz sevgili çalışma arkadaşlarım Dr. Bilal SARATAŞ, Dr. Mehmet Ali YORULMAZ, Dr. Cihan USLU, Dr. İsmail ÇEVİK'e bana emeği geçen kıdemli asistanlarım Op. Dr. Yücel Kurt, Op. Dr. Mustafa DOĞAN, Op. Dr. Fatih ÜNAL, Op. Dr. Abdurrahman YETİŞ, Op. Dr. İsmail ÇOBAN'a, ameliyathanede hep yanımda olan ablamız Hemşire Dilek ALTINDAL'a, tüm KBB hemşirelerimiz ve personelimize, odyologlarımız ve poliklinik hemşire ve sekreterlerimize,

Tez çalışmamda histopatolojik verilerin analizlerin yapılmasında yardımcı olan Patoloji AD öğretim üyesi Doç. Dr. Nermin KARAHAN'a, çalışmamı destekleyen Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne,

Canım anne ve babama çok sevdiğim değerli eşim Ayşe Çiğdem SİVRİCE'ye teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mehmet Emre SİVRİCE

ISPARTA-2014

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR	v
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
RESİMLER DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Burun Histolojisi	2
2.2. Burun Anatomisi	7
2.2.1. Dış Çatı	7
2.2.2. Nazal Valv Bölgesi	7
2.2.3. Nazal Vestibül.....	8
2.2.4. Septum, Üst Lateral Kıkırdaklar ve Alar Kıkırdaklar.....	8
2.2.5. Nazal Mukoza	9
2.2.6. Olfaktör Mukoza	9
2.2.7. Paranasal Sinüsler	9
2.3. Burun Fizyolojisi.....	10
2.3.1. Koku.....	11
2.3.2. Genel Duyu Fonksiyonu	11
2.3.3. İmmünolojik Fonksiyon.....	11
2.3.4. Mukosiliyer Temizlik Fonksiyonu.....	11
2.3.5. Filtrasyon	12
2.3.6. Nemlendirme.....	12
2.3.7. Nazal Siklus ve Hava Akımı Dinamikleri Fonksiyonu.....	12
2.4. Yara İyileşmesi.....	12
2.4.1. Vasküler cevap evresi (Hemostaz ve Koagülasyon).....	13
2.4.2. Hücrel Cevap (İnflamasyon).....	14
2.4.3. Proliferasyon ve Onarım	15
2.4.3.1. Reepitelizasyon Fazı	15
2.4.3.2. Neovaskülarizasyon – Anjiogenezis Fazı	15
2.4.3.3. Granülasyon Dokusu Oluşumu	16

2.4.4. Remodeling	16
2.5. Allantoin.....	16
3. MATERYAL ve METOD	18
3.1. Deneye Hazırlık	18
3.2. Kullanılan Kimyasallar	18
3.3. Deney Hayvanlarının Seçimi	19
3.4. Deney Gruplarının Oluşturulması	20
3.5. Deney Prosedürünün Oluşturulması	21
3.6. Histopatolojik İnceleme	22
3.7. İstatistiksel Değerlendirme.....	23
4. BULGULAR	24
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	37
ÖZET.....	44
SUMMARY	45
KAYNAKLAR	46

SİMGELER ve KISALTMALAR

EGF	: Epitelyal büyüme faktörü
FESC	: Fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi
FGF	: Fibroblast büyüme faktörü
IG	: İmmünglobulin
IL	: İnterlökin
H&E	: Hematoksilen-Eozin
M&T	: Masson-Trikrom
MNHİ	: Mononükleer hücre infiltrasyonu
PDGF	: Platelet derive büyüme faktörü
TNF	: Tümör nekrozis faktör
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Histopatolojik Skörlama 1.....	22
Tablo 2. Histopatolojik Skörlama 2.....	23

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. 1. haftada Ödem pozitifliğine göre grupların dağılımı	25
Şekil 2. 1. haftada konjesyon pozitifliğine göre grupların dağılımı	25
Şekil 3. 1. haftada goblet hücresi hiperplazisi pozitifliğine göre grupların dağılımı	26
Şekil 4. 1. haftada yassı epitel hücre metaplazisi pozitifliğine göre grupların dağılımı	27
Şekil 5. 1. haftada inflamasyon derecelerine göre grupların dağılımı	28
Şekil 6. 1. haftada fibrozis derecelerine göre grupların dağılımı.....	29
Şekil 7. 1. haftada silya kaybı derecelerine göre grupların dağılımı	29
Şekil 8. 3. haftada ödem pozitifliğine göre grupların dağılımı	30
Şekil 9. 3. haftada konjesyon pozitifliğine göre grupların dağılımı	31
Şekil 10. 3. haftada goblet hücre hiperplazisi pozitifliğine göre grupların dağılımı	32
Şekil 11. 3. haftada yassı epitel hücre metaplazisi pozitifliğine göre grupların dağılımı	33
Şekil 12. 3. haftada inflamasyon derecelerine göre grupların dağılımı	34
Şekil 13. 3. haftada silya kaybı derecelerine göre grupların dağılımı	34
Şekil 14. 3. haftada fibrozis derecelerine göre grupların dağılımı.....	35

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Allantoin ve distile su.....	19
Resim 2. Yara modeli oluşturulması (Fırçalama tekniği).....	21
Resim 3. Lavaj uygulaması.....	21
Resim 4. Kontrol grubub 1. hafta ödem	24
Resim 5. Kontrol grubu 1. Hafta konjesyon	26
Resim 6. Kontrol grubu 1. Hafta inflamasyon ve yassı epitel hücre metaplazisisi ...	27
Resim 7. Kontrol grubu 1. Hafta inflamasyon.....	28
Resim 8. Kontrol grubu 3. hafta ödem	30
Resim 9. Kontrol grubu 3. Hafta konjesyon	31
Resim 10. Kontrol grubunda goblet hücre hiperplazisis	32
Resim 11. 3. Haftada kontrol grubunda inflamasyon	33
Resim 12. Kontrol grubu 3. hafta yoğun fibrozis	35
Resim 13. Allantoin grubu 3. hafta fibrozis izlenmedi.....	36

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Akut yara iyileşmesinin ilk aşaması doku hasarından hemen sonra başlayan ve saatler içerisinde tamamlanan hemostaz ve geçici yara matriksi oluşumdur. Sonrasında bu faz inflamasyon sürecini başlatır. İnflamasyon fazının erken evresinde nötrofil, geç evresinde monosit aktivitesi baskındır. Proliferasyon fazına gelindiğinde ise yara yüzeyinin iyileştirilmesi granülasyon dokusu oluşumu ve damarsal yapıların restorasyonu gerçekleştirir. Matürasyon fazında ise ekstraselüler matriks çeşitli değişikliklere uğrar. Memelilerde yara iyileşmesinde inflamasyon fazının uzunluğu skar dokusu oluşumu ile doğru orantılıdır. Nazal mukoza hasarı septoplasti, paranasal sinüs cerrahisi, travma, intranasal ilaç uygulamaları ve epistaksis gibi bir çok klinik durumda karşımıza çıkmaktadır. Mukozanın hasarlandığı bu durumlarda çoğunlukla nazal tamponlama gerekmektedir ancak bu tamponların çıkartılması işleminin kendisi bile ağrı ve mukoza yaralanması yaparak tekrar kanamaya neden olabilmektedir. Nazal mukozada epitelizasyon sağlayacak, yara iyileşmesini hızlandıracak az sayıda madde bilinmektedir.

Allantoin literatürde yara iyileşmesi (1, 2), anti iritan, nekrotik dokunun uzaklaştırılması, hücre mitozunun arttırılması (3), analjezik etki (4), ve keratolitik aktivite (5) gibi bir çok etkisi olduğu bilinen bir maddedir (6, 7). Bu nedenle kozmetik ve farmakolojik ürünlerde sıklıkla kullanılmaktadır (3). Cilt, oral mukoza benzeri birçok bölgede allantoin kullanılmış olup, literatürde nazal mukoza ile ilgili çalışmasına rastlanmamıştır.

Nazal mukoza zengin damar yapısı nedeniyle vücudun en çok kanayan bölgelerinden biridir. Bunun yanı sıra septoplasti ve endoskopik sinüs cerrahisi gibi burun içi müdahaleler de mukozal hasar oluşturmaktadır. Bu çalışmada anti-irritan, epitelizan ve nekrotik dokuyu uzaklaştıran bir madde olan allantoinin yara iyileşmesine üzerine olası olumlu etkileri araştırılmıştır.

Biz bu çalışmamızda allantoinin nazal mukozada yara iyileşmesi üzerine olan etkisini araştırıp, hem nazal tampon materyallerinde kullanılabilecek hem de nazal yıkama solusyonu olarak kullanılabilecek yeni bir solüsyon elde etmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Burun Histolojisi

Histolojik açıdan nazal kavite tunika mukozası altında yer alan kıkırdak veya kemik yapıların üzerine kaplar. Tunika mukoza üç kısımdan oluşur. 1) Yüzey epitel tabakası, 2) Lamina propria, 3) Sub-mukozal tabaka. Muskuler tabakası mevcut değildir. Epitel tabaka açısından burun boşluğu üç ayrı bölgede incelenebilir. 1) Regio respiratoria, 2) Regio olfaktoria, 3) Vestibulum nazi.

Regio respiratoria : Nazal kavitenin en büyük bölümünü bu epitel örter.

Regio olfaktoria: Nazal kavitenin üst konka, forniks nazi, ve nazal septumun üst konka karşısındaki bölgeleri respiratuar epitel ile örtülüdür. Buradaki respiratuar epitelde asıl duyuyu alacak hücreler ile destek hücreleri birbirine göre aralıklı olarak dizilmişlerdir. Çekirdeğin bulunduğu kısmı şişkin ve bazal kısma doğru gidildikçe incelmış durumda olan duyu hücrelerinin periferik yüzlerinde duyu çomakçıkları bulunur (8).

Vestibulum nazi: Keratinize çok katlı yassı epitel mevcuttur. Burun boşluğunun iç kısımlarına doğru keratinleşme azalarak sonunda tümüyle kaybolur. O zaman içinde kapiller damarlar bulunan, yüksek papillalı, kalın, keratinleşmemiş yassı epitel tabakası görülmeye başlar. Bu bölgede, dudak epitelinde olduğu gibi, bir geçiş bölgesi bulunur. Bu epitel tabakasının altında yer alan lamina propria gevşek bağ dokusundan oluşmuş olup, stratum papillare ve stratum retikulare olmak üzere iki kısımda incelenir. Bu bölgede ise çok katlı yassı epitel, bağ dokusunun meydana getirdiği papillaları düz olarak örter. Olfaktor epitelin lamina propriası lenfatik ve venöz pleksuslar içerir. Lenf ağı fila olfaktoria ile giden kapillerler aracılığı ile subaraknoid boşluğa bağlanırlar. Lamina propriada ayrıca tübülo-alveoler seröz Bowman bezleri bulunur ki, bunlar koku maddelerinin çözündüğü solvent olarak işlev gören berrak bir sıvı salgırlar (8, 9).

Nazal kavitenin geri kalan kısmı yalancı çok katlı silialı kolumnar epitel ve bazal lamina üzerinde yerleşmiş goblet hücreleri tarafından oluşur ve içerisinde muköz ve seröz bezleri içeren bağ dokusu tarafından desteklenir. Bunların yanında diğer hücrelere farklılaşabilme özelliği gösteren bazal hücreler ve olfaktör mukoza

hücrelerine benzeyen fırçamsı hücreler bulunur. Bu bezlerin ve goblet hücrelerin salgıladığı sıvı sayesinde nazal kavite nemliliğini korumaktadır (9).

Lamina propria gevşek bağ dokusundan oluşmuştur. Bu doku lenfosit ve histiyositlerden çok zengindir, hatta bazı yerlerde lenf nodüllerine rastlanabilir. Bu nedenle buradaki lamina propria tabakası, tıpkı sindirim sistemindeki gibi lenforetiküler bir doku olarak kabul edilebilir. Nazal kavite mukozasında musküler tabaka bulunmadığı için lamina propria, sub-mukozadan kesin bir sınırla ayrılmaz. Sub-mukozada fazla gelişmiş venöz bir plexus bulunması bu bölgeye kavernöz bir görünüm kazandırdığı için bu bölgeye Corpora pseudo-cavernosum da denmektedir (8).

Solunum mukozasının lamina propriasında genellikle arterio-venöz anastomozların yaygın olduğu zengin bir venöz plexus içerir. Fakat konikler üzerinde ince duvarlı, yaygın, geniş ve yüzeysel bir venöz plexus bulunmakadır ve kavernöz veya erektile doku olarak tanımlanmaktadır. Bu doku penisteki gerçek erektile dokuya benzemekle birlikte kavernöz boşluklar arasındaki septalarda kas dokusu bulunmamaktadır (9). Paranasal sinüsleri döşeyen epitel, nazal kavite ile devamlılık gösteren yalancı çok katlı silialı kolumnar epitel olmakla birlikte; daha az sayıda goblet hücresine ve daha ince bir lamina propriaya sahiptir. Erektile dokusu yoktur (9). Burun boşluğu ile sinüslerin histolojisinde çok büyük benzerlikler olmakla birlikte belirgin farklılıklar da mevcuttur. Burun boşluğu ve sinüsler yalancı çok katlı kolumnar epitel ile döşelidir. Epitel bazal membran üzerinde yer alan bazal, kolumnar ve goblet hücrelerinden oluşur. Bazal hücreler yüzeye kadar ulaşamazlar. Kolumnar hücrelerin yüzeyinde mikrovilluslar ve silialar bulunur.

Goblet hücrelerinin yüzeyinde ise hücrenin salgı yapıp yapmadığını gösteren mikrovilluslar bulunur. İstirahat halinde iken goblet hücresinin yüzeyi mikrovilluslar ile kaplanmışdır. Mukus granülleri bir araya gelip toplandıkça ve yavaş yavaş hücre yüzeyine yaklaştıkça mikrovilluslar kaybolur, mukus kitlesi hücre yüzeyinde kabarıklık yapar, hücre yüzeyi açılır, mukus granülü dışarıya atılır, hücre yüzeyi tekrar çökerek eski haline gelir ve yeni bir evre tekrar başlar. Goblet hücreleri daha çok burun boşluğunda yerleşmiştir. Posterior etmoid hücrelerde hemen hiç goblet hücresi bulunmaz. Sinüslerin içerisinde goblet hücreleri en yoğun olarak ön etmoid

sinüste bulunurlar. Bununla birlikte ön etmoidlerdeki goblet hücresi yoğunluğu, burundakinden tam 15 kez daha azdır. Bazal membran altında submukozada seromüsinöz yapıda müköz bezler bulunmaktadır. Bu bezler en çok septum ve konkalar üzerinde ve özellikle koanaya yakın bölgelerde bulunmaktadır. Sinüslerin içinde bu bezler yok denecek kadar az sayıdadır. Sadece sinüs ostiumu çevresinde bulunurlar. Bu bezler tüp şeklinde veya birkaç dal içerecek şekilde olabilir. Goblet hücrelerinin de yer aldığı kısa bir boşalma kanalıyla yüzeye açılırlar. Sinüs mukozası burun boşluğu ile kıyaslandığında daha incedir. Epitel daha kısa boyuttadır. Bazal membran birhayli incedir, lamina propria yok sayılacak kadar azdır ve alttaki periostiuma çok sıkı bir şekilde yapışıktır. Bu şekilde gerçek bir mukoperiostium meydana gelir. Sinüslerdeki submukozada bulunan kılcak damarların fenestralarının yoğunluğu az olup daha az sıvı transüstasyonu olur. Bu, sinüslerin enfeksiyonlara daha yatkın olmasının bir nedeni olabilir. Transüstasyonun az olmasının yanında, serömüsinöz bezlerin ve goblet hücrelerinin yoğunluğunun sinüslerde daha az olması müköz sıvının burundan çok daha fazla miktarda salgılandığını göstermektedir (10)

Goblet hücre sayısı konakçının immün yanıtı olarak sinüzitlerde artmaktadır. Mukus üretiminin artmış olması mukozayı fiziksel olarak örterek bakterilere ve inflamatuvar mediatörlere karşı korur (11).

Olfaktor mukozaya canlı insanda anatomik olarak ulaşabilmek hemen hemen imkansızdır. Bir ucu dış ortam ile diğer ucunda beyin ile bağlantısı olan çıplak sinir uçları bulunmaktadır. Bu bölgeye ulaşabilmek için 1 mm'lik bir alet kullanmak gereklidir. Çünkü nazal septum ve üst konka arasındaki bu açıklık 1 mm'dir (12).

Lateralde yalancı çok katlı solunum epitelisi sıklıkla düzleşmiş, modifiye ve basit küboidal epite şeklinde görülüp bir kaç goblet hücresi içermektedir. Lamina propria çok ince olup periosteum ile birlikte kıvrılmaktadır. Sadece birkaç serömüsinöz bez içermektedir.

Daha arkada solunum sisteminin filtrasyon ve monitorizasyon fonksiyonlarını kaybettiği ve alt solunum sistemi için taşıyıcı bir sistem olmaya başladığı bölgede nemli, non- keratinize, çok katlı yassı epitele ani bir dönüşüm söz konusudur. Çok katlı yassı epitel ile birlikte uzun küboidal veya kolumnar epitelin bulunduğu geçiş

bölgesinde bulunan mukoza oral kaviteyi saran epitel ile benzerlik göstermekte ve silia içermemektedir (10).

Üstte; solunum bölgesindekinden daha kalın yalancı çok katlı siliyalı olfaktor epitel bulunmaktadır. Bu bölgede insanda tanımlanmış üç hücre tipi bulunmaktadır. 1) Olfaktör hücreler (bipolar nöronlar): Koku reseptörleri olup, apikal uçlarında çomak şeklinde modifiye bir dentrit olarak kalınlaşıp mukus örtü içine doğru uzanırlar. Olfaktör yüzey üzerinde bulunan ve ışık mikroskopisinde zor görülen uzun siliyalar mevcuttur. Bunlar izokronal (asen kron), hareketli olup koku reseptörleri içerirler. Proksimalde ise hücre gövdeleri nükleusa uyum sağlayacak şekilde genişler ve tekrar aksonu oluşturmak üzere iğ şeklinde daralırlar. Bu aksonlar bazal laminayı delerek myelinsiz sinir fasiküllerini oluştururlar. Bunlar da sırasıyla sinir liflerini ve fila olfaktoria'yı oluştururlar. Buradan kalkan koku impulsları bulbus olfaktoriustaki ikinci sinirle sinapslar yaparak merkeze taşınır. 2) Destek hücreler: Uzun kolumnar hücreler olup, apikalde nükleusları bulunur ve bazale doğru inceliyorlar. Apikal yüzeylerinde yerleşen çok sayıdaki mikrovillus, komşu hücrelerin mikrovillusları ve olfaktor siliyalar ile bir ağ oluşturur. Çekirdekleri yanındaki olfaktor hücrelerinkinden daha soluk boyanır. Sitoplazmaları içinde çok sayıda düz endoplazmik retikulum, mitokondri, lizozom ve lipofüsin granülleri ile az miktarda tonofilaman içerirler. 3) Bazal hücreler: Bazal lamina üzerine oturmuş kısa, yuvarlak veya poligonal şekilli hücrelerdir. Koyu ve soluk hücreler tanımlanmış olmakla birlikte bunların olgunlaşmanın farklı evrelerindeki aynı hücrelerin farklı boyanma özelliklerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu hücrelerin olfaktor epitelin yenilenmesini sağlayan hücreler (kök hücreler) olduğu düşünülmektedir. Doğumdan sonra nöronların artık yeniden oluşmayacağı kuralına bir istisna olarak olfaktor nöronlar 48 gün içinde kendilerini yenileme potansiyeline sahiptirler. Koku taşınması için dynein kolları veya siliyer hareketlilik gerekli değildir (12).

Bazal membran altında, lamina propria içinde saf seröz veya seromüsinöz Bowman bezleri mevcuttur ki, bunlar koku maddelerine çözücü görevi üstlenen bir salgı üretirler.

Seromüsinöz salgılar burun içinde bir örtü oluşturarak toksik gazlara ve zararlı mikroorganizmalara karşı ilk savunma hattını oluşturur. Lenfositler salgısal

immünoglobulinleri oluşturmak üzere kümeler meydana getirirler. Bu immünoglobulinler de epitelden taşıyıp bakteri ve virüsleri öldürürken, diğer immünolojik reaksiyonlara da katkıda bulunurlar.

Nazal mukoza en azından trakeal fırçamsı hücrelerin bulunmaması ile alt solunum sisteminin solunum epitelinden farklılık gösterir. Alt nazal konka epitelinin de tıpkı trakeada olduğu gibi, kalın bir bazal membran üzerinde bulunduğu ışık mikroskopisi ile gösterilmiştir (12, 13).

Hastalık ve hasta yaşından bağımsız olarak, alt nazal konkanın altındaki bazal membran kalın bir yapıdır. Ancak elektron mikroskopik incelemede; ışık mikroskopisindeki homojen görünümünün aksine, bazal membranın iki tabakadan oluştuğu görülmüştür. Yüz nm genişliğindeki lamina densadan oluşan tipik bir bazal lamina, epitel hücrelerinin bazal hücre membranına paralel uzanırlar. Altmış nm kalınlığındaki lamina rara ise lamina densa ile bazal epitelyal membran arasında yer alır. Epitelyal hücre membranı ile bazal lamina arasında birkaç hemidesmozom da bulunmaktadır (13).

İmmünofloresan mikroskopik incelemede, epitel altındaki bazal lamina propria, kollajen tip IV, laminin ve heparan sülfat içermektedir. Fibrilden zengin subepitelyal bazal membran; tip I, III, V ve VI kollajen içerirken bu kollajenlerden az miktarda bazal membran altındaki bağ dokusunda bulunmaktadır. Epitel altındaki bağ dokusunda fibronektin izlenmemektedir.

Elektron mikroskopik ve immünohistokimyasal bulgulara göre insan alt nazal konka epiteli altında bulunan bazal membran iki tabakadan oluşmaktadır; 1) Bazal lamina, 2) 25 nm kalınlığındaki düzensiz, yoğun ve izole kollajen fibrillerinin olduğu bölge. Bazal lamina da; lamina densa ve lamina rara olmak üzere iki bölümden oluşmaktadır. Bazal lamina altındaki subepitelyal bölgede tip I, III, V, VI kollajen ve fibronektin bulunmaktadır. Epitelyal hücrelerin adezyon, migrasyon, proliferasyon ve farklılaşma gibi özellikleri bazal lamina ve/veya komşu bağ dokuları tarafından düzenlenmektedir (13).

Nazal kavite içindeki bütün hücreler minör yapısal değişiklikler gösteren mikrovilluslar bulundurmaktadırlar. Bütün mikrovilluslar için iki önemli özellik mevcuttur. Bunlardan biri sitoplazmik liflerin yapının uzun eksenine paralel

seyrettiği ve mikrovillus hareketinde rol aldığıdır. İkincisi ise belirgin yüzey glikokaliksinin bulunmasıdır. Glikokaliks silialar etrafındaki sıvının viskozite ve hacmini düzenlerken mikrovillus ve siliaların birbirlerine yapışıp kümelenmelerini de engeller (14).

2.2. Burun Anatomisi

2.2.1. Dış Çatı

Nazal kemikler burnun piramidinin üst 1/3 lük kısmını oluşturur. Nazal septum burnun iskeleti görevini görür ve burun boşluğunu iki boşluğa ayırır. Nazal septumun ön kısmını septal (quadriangular) kıkırdak oluşturur. Septal kıkırdak arkada vomer ve etmoid kemiğin perpendiküler plağına, tabanda ise maksiller krest ve anterior spine tutunur.

Burun piramidinin orta 1/3 ünü üst lateral kıkırdaklar oluşturur. Bu kıkırdaklar septumun laterale doğru devamı şeklindedir ve nazal kemiklerin alt yüzüne tutunurlar.

Burun alt 1/3 ünü alar kıkırdaklar oluşturur ve üst lateral kıkırdaklara destek olurlar. Alar kıkırdak burun konturunu ve uç kısmını oluşturur.

2.2.2. Nazal Valv Bölgesi

Nazal hava yolunda direncin en yüksek olduğu bölgedir. Üst lateral kıkırdak ve alar kıkırdakların üst üste geldiği kısım ile septum ve alt konka tarafından oluşturulan bir bölgedir.

Nazal kemikler: Burnun dış uzunluğunun 1/3ünü oluşturur. Lateralde maksiller kemiğe tutunur. Nazal kemikler ve maksilanın birleşimi sonucu ön ortada kalan açıklık “apertura piriformisi” oluşturur. Apertura piriformis bayanlarda genellikle daha dardır.

2.2.3. Nazal Vestibül

Burnun giriş bölümünü tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Vestibülde yassı hücreli epitel, burun kılları ve sebace glandlar bulunur. Mukoza sınırında son bulur.

2.2.4. Septum, Üst Lateral Kıkırdaklar ve Alar Kıkırdaklar

Nazal tip desteğinin sağlamlığı için quadranguler kıkırdağın nazal spine tutunması önemlidir. Bu bağlantı güçlü bir fibröz bağ dokusu ile sağlanır. Üst lateral kıkırdakların nazal kemiğe tutunması septum için iyi bir destek oluşturur. Nazal valv bölgesi burnun enine kesitte en dar bölgesidir. Bu nedenle burayı etkileyen her şey nazal hava akımını etkiler. Yaşlanmayla birlikte üst lateral kıkırdak ve alar kıkırdakların üst üste geldiği alan elastikiyetini kaybededip daralabilir. Bu nedenle nazal valv kollabe olabilir. Toplumun %17 sinde üst lateral kıkırdak ve alar kıkırdak üst üste gelmez ve nefes almayla birlikte nazal valv kollabe olur (15).

Alt lateral kıkırdaklar (alar kıkırdak) medial ve lateral iki krustan oluşur. Medial krus kolumellanın yapısına katılır.

Nares bölgesinde incelik ve intermediat krura olur. Sonrasında laterale dönerek burnun alt 1/3 ön kısmının konturunu ve desteğinin çoğunu sağlayan ve en kalın parçası olan lateral krusu yapar. Medial krus anteriorda septuma fibröz bağlar ile tutunur. İnspirasyon sırasında naresi genişleten levator labi superior alaque nasi kası da alt lateral kıkırdağa tutunmaktadır.

Kolumella naresler arasındaki bölmeye verilen addır ve septum ve alt lateral kıkırdağın medial krurası tarafından oluşturulur.

Nazal septumda yassı hücreli epitelin kolumar epitele dönüştüğü alanda kapiller ağların bulunduğu 1.5 cm'lik Kiesselbach plexusu bulunur. Arteriyel kanlanması zengindir ve birçok burun kanaması bu bölgede meydana gelir.

Burun arteriyel kan akımı hava akım yönünün tersidir ve bu akım yönünün havanın ısıtılmasında rolü olduğuna inanılır.

Septum posteriorda sfenopalatin arterin geniş bir dalı tarafından, süperiorda anterior etmoid arterin dalı tarafından, anterior inferiorda fasiyal arterin süperior labial dalı tarafından beslenir.

Inferiorda ayrıca majör palatin arter de beslenmeye katılır.

Burnun lateral duvarı anteriora anterior etmoid arter ve geri kalanın çoğu sfenopalatin arterden beslenir.

Konkalar ve lateral nazal duvardaki vasküler yapılar, drenajları venüller ile sağlanan geniş kavernoöz pleksuslardan oluşan erektıl yapılarıdır. Hava yolunun radyatörü gibi çalışırlar ve bu yapılardaki venöz göllenme konjesyon ve burun akıntısına neden olur. Alar kartilaj fasiyal arterin anguler dalı tarafından beslenir.

Burun kökü nasion olarak adlandırılır. Erkeklerde nazolabial açı 90 derece olup, kadınlarda ise genellikle daha geniştir.

2.2.5. Nazal Mukoza

Solunum mukozasının geri kalanında olduğu gibi yalancı çok katlı kolumnar epiteldir. Her hücre yaklaşık 200 siliya içerir. Alt ve orta konkaların anterioru hava ile en çok temas eden bölgedir ve bu bölgelerde siliyasız küboidal epitel metaplazisi görülebilir.

2.2.6. Olfaktör Mukoza

Olfaktör epitel septumun üst bölümü ile orta ve üst konkanın arasında yer alır ve 370 mm² lik bir alan kaplar. Olfaktör nöroepitel, bipolar sensöriyal nöronlar, destek hücreleri ve 40 günde bir nöroepiteli yenileyen bazal hücrelerden oluşur.

2.2.7. Paranasal Sinüsler

Etmoid sinüsler: Nazal kavitede yaklaşık 8 ile 15 kadar etmoid hücre bulunur. Bazal lamella denilen yapıyla ön ve arka etmoid hücreler olarak ikiye ayrılır. En öndeki ager nasi olarak adlandırılır. Etmoid hücreler ise birçok varyasyon gösterebilirler.

Maksiller sinüsler: Maksiller sinüs tabanı üst premolar ve molar diş köklerinin projeksiyonu üzerindedir.

Medial duvar ise açıktır. Maksiller sinüs ostiumu medial duvarın unsinat çıkıntı ile yarık şekline getirilmesi ile oluşur. Ostiumdaki yarık şeklindeki geçite hiatus semilunaris, açıldığı yere infundibulum denir. Maksiller ostium unsinat tarafından korunduğu için nazal hava yoluna direkt açılmaz. Toplumda % 40 kadar aksesuar ostium bulunabilir. Unsinat çıkıntı süperiorda lamina papricea, orta konka veya kafa tabanında sonlanabilir. Hiatus semilunarisin arkasında etmoid bulla bulunur.

Osteomeatal kompleks orta konkanın altında maksiller sinüs, ön etmoid hücreler, infundibulum ve frontal sinüsün açıldığı alandır. Sfenoid sinüs ve posterior etmoid hücreler ise sfenoetmoid recess'e açılır.

Frontal Sinüs: Doğumda mevcut değildir. 12 yaşında pnömatizasyonu belirginleşir. 20 yaşında erişkin boyuta ulaşırlar.

Frontobazal recess: Anterior ve lateralinde anterior etmoidal hücreler yada agger nasi hücresi bulunur ve unsinatın yapışma yerine göre şekillenir.

Sfenoid sinüs: Koananın 1 cm kadar üzerinde posterior duvarda bulunur. Bir çok varyasyonu vardır. Lateralinde karotis ve optik sinir ile komşudur.

Anatomik varyasyonlar: En sık görüleni yaklaşık % 30 oranında görülen konka büllozadır (pnömatize orta konka) % 11 paradoks orta konka (konkav) görülür. Kribriiform plate asimetrisi ise % 8 oranında izlenmektedir.

2.3. Burun Fizyolojisi

Burun ve paranasal sinüslerin fonksiyonlarını 7 başlık altında inceleyebiliriz.

1-Koku

2-Genel duyu fonksiyonu

3-İmmünolojik fonksiyonu

4-Mukosiliyer temizlik

5-Fitreleme fonksiyonu

6- Isıtma ve nemlendirme fonksiyonu

7-Nazal siklus ve akım dinamikleri fonksiyonu

2.3.1. Koku

İnsan burnu 10.000 den fazla kokuyu algılayabilir ve 5000 kadarını birbirinden ayırabilir (15). Bunu sağlayan olfaktör epitel birkaç milyon sensöriyal nörondan oluşur (16). Koku bağlayıcı proteinler denilen protein grubu koku moleküllerini bağlar ve çözünebilir hale getirerek havadakinden 1000 kat daha yoğun hale getirirler. Koku bağlayıcı proteinler ayrıca olfaktör silyaların yüzeyinde koku molekülü ve reseptör proteinin ilişkisini sağlarlar. Bu ilişki sonucu ikinci mesajcı olarak cAMP veya IP3 kullanan Golf protein aktive olur ve silyalardaki iyon kanalları açılır. Sonuç olarak olfaktör nöron aktive olur. Günümüzde hangi kokuların cAMP hangilerinin IP3 ile aktive olduğu bilinmemektedir. Koku adaptasyonunun ise reseptör fosforilasyonu ile olduğu düşünülmektedir (15)

2.3.2. Genel Duyu Fonksiyonu

Burnun genel kimyasal duyusu serbest sinir uçları tarafından algılanan ve amonyak veya acı biber gibi maddelerle uyarılan bir irritasyon veya yanma hissidir. Trigeminal ve glossofaringeal sinirler tarafından kontrol edilir. Koruyucu hapşıma refleksi, göz yanması ve nazal sekresyon artışı gibi koruyucu rolleri vardır.

2.3.3. İmmünolojik Fonksiyon

Mukusun mekanik temizleme etkisinin yanında immünolojik özellikleri de mevcuttur. Nazal sekresyonlar IgA, IgG, IgM, IgE, lizozim, laktoferrin gibi enzimler ve kompleman gibi koruyucu proteinler içerir. Mukozal seviyede ise allerjik reaksiyonda olduğu gibi antijen sunucu hücreler ve T ve B lenfositler lokal immunitede rol oynarlar (17).

2.3.4. Mukosiliyer Temizlik Fonksiyonu

Burunun savunması ve sağlığı için temel fonksiyondur. Mukosiliyer taşıma siliya aktivitesini etkileyen durumlar tarafından düzenlenir. Dinlenme halindeki bir

burundan günlük 20 ile 40 ml mukus salgılanır (18). 12.5 mikrondan büyük partiküllerin %80 i farinkse varmadan tutulur ve siliyaların koordine salınma hareketleri ile yutulacakları yada ekspektore edilecekleri nazofarinkse taşınırlar. Bu fonksiyon mukusun temel rolü olan partikülleri yakalama ve taşıma fonksiyonudur (15)

Perisiliyer sıvı fonksiyonel bir sıvıdır ve silya hareketi sırasında kayganlığı sağlar. Mukusun visköz tabakası olan jel tabakası ile devam eder. Çözünebilir maddeler bu jel tabakasında çözünürler. Siliya hareketi 35-40 derece arasında optimal, ısı ve kuruluğa çok hassastır (15).

2.3.5. Filtrasyon

12 mikronun altındaki partiküllerin önemli bir kısmı bile filtrelenebilmektedir. Nareslerdeki burun kılları daha büyük partiküllerin tutulmasında etkilidir (15).

2.3.6. Nemlendirme

Solunan hava akciğerlere ulaşmadan önce % 80 in üzerinde nemlendirilir. Havanın iletim yönünün kan akımının yönüne ters yönde olması sayesinde konveksiyon ve radyasyon yoluyla solunan hava ısıtılır (19)

2.3.7. Nazal Siklus ve Hava Akımı Dinamikleri Fonksiyonu

Üst hava yolları toplam hava yolu direncinin %70 ini oluşturur. Nazal siklus normal popülasyonun %80 inde görülen 3 ile 7 saat arasında değişen konjesyon ve dekonjesyon dönemlerinden oluşur. Nedeni bilinmemektedir. Bunun dışında nazal hava yolunu etkileyen birçok aktivite ve refleks mevcuttur. Egzersiz nazal drenajı azaltır. Duman, sigara, alkol genellikle nazal direnci artırır (20).

2.4. Yara İyileşmesi

Doku bütünlüğü basit bir bakteriyel enfeksiyondan, kompleks çok hücreli organizmaların meydana getirdiği enfeksiyon hastalıklarına kadar birçok patojene karşı en önemli savunma mekanizmalarından birisidir. Bu yüzden doku onarımı ve

yenilenmesi organ fonksiyonları için hayati önem taşır. Yara iyileşmesinin önemi insanlık tarihinin ilk çağlarından beri bilinmektedir. Normal anatomik yapıda meydana gelen her doku hasarı yara olarak tanımlanabilir ve bulunduğu organda fonksiyon kaybına neden olabilir (21).

Yara iyileşmesi birçok hücrenin ve sitokinin yer aldığı kompleks bir süreçtir ve dört aşamada sınıflandırılabilir:

2.4.1. Vasküler cevap evresi (Hemostaz ve Koagülasyon)

Akut yara iyileşmesinin ilk evresi hasardan hemen sonra başlayan ve saatler içerisinde tamamlanan hemostaz ve öncü yara matriksi oluşumudur. Ayrıca bu evre bir sonraki evre olan inflamasyon evresini başlatır (22). Yara oluşumuyla birlikte pıhtılaşma faktörleri aracılığıyla koagülasyon kaskadları başlar ve açığa çıkan kolajenle trombositler aktif hale gelirler. Hasar gören damarlarda bazen 5 ila 10 dakika kadar süren bir vazokonstriksiyon gerçekleşir (6). Sonrasında pıhtı formasyonu oluşur. Bu pıhtı fibrin molekülleri, fibronektinler, trombospondinler, lökositler, keratinositler, fibroblastlar içerir ve endotelial hücrelerin migrasyonu için gerekli olan öncül yara matriksini barındırır. Büyüme faktörleri için ise rezervuar görevi görür. Sonuç olarak bu vazokonstriksiyon ve pıhtı oluşumu lokal perfüzyonun bozulmasına yol açar ve azalan oksijen nedeniyle glikoliz azalarak, pH değişiklikleri meydana gelir (23).

Sonrasında öncü yara matriksini trombositler işgal eder ve vazodilatasyon başlar (22). Trombositlerden salınan kemotaktik ajanlar lökosit infiltrasyonunu arttırmaları. Hem lökositler hem de trombositlerden salınan sitokin ve büyüme faktörleri inflamatuvar süreci aktive eder (IL-1 alfa, IL-1 beta, IL-6 ve TNF-alfa), kolajen sentezini uyarır (FGF-2, IGF-1, TGF- beta), fibroblastların miyofibroblastlara dönüşümünü artırır (TGF-alfa) ve reepitelizasyonu tetiklerler (EGF, FGF-2, IGF-1,TGF-alfa) (24). Vazodilatasyon ayrıca yara dokusunda lokal ödem ve hiperemi oluşturur.

2.4.2. Hücresel Cevap (İnflamasyon)

İnflamasyon evresi koagülasyon ve hemostaz evresi süresince aktive olur. Nötrofillerin hakim olduğu erken faz ve monositlerin hakim olduğu geç faz olmak üzere iki aşamaya ayrılır.

Nötrofiller aktive olan kompleman yolağına yanıt olarak, trombositlerin degranülasyonu ve bakteriyel ürünlerin açığa çıkması nedeniyle yara yerine gelirler ve yara enfekte olmazsa 2 ila 5 gün kadar kalırlar. Yaranın ilk günlerinde nötrofil aktivitesi kritiktir çünkü proteaz üretmeleri ve fagositoz yapabilme yetenekleri nedeniyle lokal bakteriyel enfeksiyonu önlerler ve nekrotik dokuları uzaklaştırırlar. Ayrıca diğer hücreler için kemoatraktan vazifesi görürler (25). Nötrofiller TNF- alfa, IL-1 beta ve IL-6 gibi mediyatörler salgırlar. VEGF ve IL-8 salınımını ise uyarırlar. Ayrıca katyonik peptidler ve eikazonoidler gibi antimikrobiyaller, elastaz, katepsin ve proteinaz 3 gibi proteinazlar ve ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü ile debridmana başlarlar (25). Ayrıca in vitro çalışmalarda nötrofillerin makrofajların sitokin salınımı profillerini değiştirebildikleri gösterilmiştir (26).

Yaralanma sonrası 3. gün makrofajlar görülmeye başlarlar ve fagositoz, büyüme faktörü, sitokin ve kemokin salınımı gibi fonksiyonları yerine getirerek inflamasyon sürecine destek olurlar (27, 28). Bu salgılanan moleküller hem yara iyileşmesini destekler hem de bir sonraki evre olan proliferasyon evresinin başlamasını sağlarlar (29). Makrofajların ayrıca konak immün cevabında yer alma, inflamasyonu destekleme ve bitirme, apoptotik hücreleri ortadan kaldırma ve hücre proliferasyonu ve doku onarımını destekleme gibi birçok fonksiyonu mevcuttur. Hücre proliferasyonunu uyaran ve kalan sağlam dokudan ekstraselüler matriks sentezini sağlayan TGF-beta, TGF-alfa FGF, PDGF ve VEGF gibi sitokinler salgılayarak bu fonksiyonları yürütürler (30)

Doku hasarı sonucu meydana gelen bu inflamasyon yanıtları hücre hareketleri ve doku onarımını sağlayan sitokinlerin salınımını desteklediği için erişkin memelilerde yara iyileşmesi için kritiktir. İnflamasyon miktarının skar dokusu oluşum miktarıyla bağlantılı olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. Bu kanıtlar fetüste skarsız yara iyileşmesi gerçekleşeceği teorisini desteklemektedir (31, 32)

2.4.3. Proliferasyon ve Onarım

Proliferasyon evresinde (3 ila 10. Günler) temel amaç granülasyon dokusu oluşumu, yara yüzeyinin kapatılması ve vasküler ağların yeniden yapılandırılmasıdır. Bu evrenin 3 fazı vardır:

2.4.3.1. Reepitelizasyon Fazı

Fibrin ağlarına fibroblastların migrasyonu sonrası yara kenarlarından reepitelizasyon başlar ve kapiller damarlarda anjiyogenez aktive edilir (22, 33-35). IFN-gama ve TGF-beta kontrolünde kollojen, fibronektin gibi temel maddeler salgılanır. Bu maddeler bağ dokusu matriksinin temelini oluşturur, dokudaki boşlukları kapatır ve yaranın mekanik direncini sağlarlar. Ekstraselüler matrikste kollojen yapımı ve yıkımı arasında denge mevcuttur. Dokuda fibroblast artışı kollojen sentezini inhibe ederek bu dengeyi sağlar (36).

Sağlam alanlardan yeni respiratuar hücre göçü birkaç saat içinde başlar. Sinüslerde bu göç hızı 4-mikron/saattir (37). Yara kenarlarındaki nazal epitel hücreleri apikal bazal polarizasyonlarını kaybederler ve yaraya doğru sitoplazmik uzantılar oluştururlar. Rejenerasyon mevcut epitelin göçü, undiferansiye hücrelerin çoğaltılması, yeniden düzenlenme ve diferensiasyon ile olur. Sağlam bölgelerdeki bazal hücreler yeni epitelin ana kaynağını oluşturur (38).

2.4.3.2. Neovaskülarizasyon – Anjiogenezis Fazı

VEGF, PDGF, FGF ve serin proteaz trombin gibi büyüme faktörleri anjiogenezisi düzenlerler. İlk aşamada bu büyüme faktörleri endotel hücrelerindeki reseptörlerine bağlanarak intraselüler sinyal yollarını başlatırlar. Bu aktive olan endotel hücreleri bazal laminayı çözecek proteolitik enzimler salgırlar.

Sonrasında endoteliyal hücreler yarada çoğalmaya uygun hale gelirler ve integrinler gibi yüzeyel adezyon moleküllerine bağlanırlar. Sonuç olarak bu yeni damarlar damar duvarında perisit yapısı ve düz kas bulunup bulunmamasına göre arter veya venül olacak şekilde matüre olurlar. Kan akımının başlamasıyla anjiogenezis tamamlanır.

2.4.3.3. Granülasyon Dokusu Oluşumu

Proliferasyon evresinin son fazı akut granülasyon dokusu oluşumudur. Aynı zamanda remodeling evresi de başlatılmış olur. Bir geçiş dokusu olarak fibrin ve fibronektin bazlı bir öncül yara matriksinin yerini alır ve matüre olarak skar dokusu oluşturabilir (22, 35, 39).

Yüksek miktarda fibroblast, granülosit, makrofaj, kapiller damarlar ve fibrin bağları içerirler. Granülasyon dokusu adını bu yoğun hücresel içeriğinden alır ve vaskülarizasyon henüz tamamlanmadığı için damarsal yapıları oldukça fazladır. Dominant hücre grubu fibroblastlardır. Fibroblastlar fibronektin, glikozaminoglikan, proteoglikan ve hyalüronik asit gibi ekstraselüler matriks yapılarını salgırlar (40, 41).

Ekstraselüler matriks yapımı bir başka önemli aşamadır. Ekstraselüler matriks yapısı hücre adezyonuna iskelet görevi görerek ve hücre hareketlerini ve farklılaşmasını düzenleyerek önemli bir rol üstlenir. Bu fazın sonunda miyofibroblast diferensiyasyonu ve apoptoz yoluyla matür fibroblast sayısı azaltılır (42).

2.4.4. Remodeling

Yaralanma sonrası 21. günden başlayıp 1 yıla kadar sürebilen son evredir. Hücrelerin apoptozu ile granülasyon dokusu sonlandırılır. Matür bir yara avasküler ve aselülerdir (43). Matürasyon boyunca ekstraselüler matrikste bazı değişiklikler olur. Proliferasyon evresindeki kollojen 3 daha sağlam olan kollojen 1 ile değiştirilir (44). Miyofibroblastlar kasılarak skar yüzeyini azaltırlar (27, 29, 45). Son olarak anjiogenezis süreci biter ve metabolik aktivite azalarak sonlanır.

2.5. Allantoin

Allantoin pürin katabolizmasında ürik asit oksidasyonu sonucu oluşan bir üründür. İnsanlar ve bazı yüksek maymun türleri hariç doğum sonrası idrarla atılan predominant nitrojen artığıdır (46). İnsanlarda ürik asidi allantoinine çeviren yolak mevcut değildir (47). Literatürde allantoinin (5-üredohidantoin) yara iyileştirici (48, 49), antiirritan, hidrasyon sağlayıcı ve nekrotik dokuları uzaklaştırıcı etki (49), hücre mitozunu arttırıcı (3), analjezik (4) ve keratolitik etkileri olduğunu bildiren yayınlar

mevcuttur. Tüm bu etkilerinden dolayı allantoin 70 yılı aşkın süredir kozmetik ve ilaç sektöründe özellikle yara iyileşmesini hızlandırıcı etkisinden faydanlanmak için kullanılmaktadır. Bu yaygın kullanım alanlarına rağmen etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir.

2010 yılında yapılan bir çalışmada allantoinin yara iyileşmesi üzerindeki etki mekanizması araştırılmıştır. Sonuç olarak allantoinin inflamatuvar cevabı düzenlediği öne sürülmüş, olası neden olarak inflamatuvar hücrelerin kemotaksisini önlenmesi gösterilmiştir (50). Böylelikle oksidatif hasar yapan reaktif ürünlerin salınımı önlenabilir (51). Bununla birlikte çalışmada allantoin grubunun kalitatif analizinde kollajen liflerinin oluşumunun arttığı gözlenmiş ve bu artışın allantoinin fibroblast proliferasyonu ve ekstra selüler matriks sentezinde etkili olduğu görüşünü desteklediği öne sürülmüştür (50).

3. MATERYAL ve METOD

3.1. Deneye Hazırlık

SDÜ Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarı Üretim Biriminde Deneysel Etik Komitesinden izin alınarak gerçekleştirildi.

Kulak Burun Boğaz Hastalıkları, Patoloji Anabilim Dalları ve Deney Hayvanları Üretimi ve Deneysel Araştırma Laboratuvarı (SDÜ-HÜDAL) çalışmanın yürütülmesinde görev almıştır.

Histopatolojik incelemelerin değerlendirilmesi Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı'nda yapılmıştır.

Çalışma, “3921-TU1-14” proje numarası ile Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimince desteklenmiştir.

3.2. Kullanılan Kimyasallar

1. Distile su
2. Saf allantoin (kalekimya)
3. Alkol
4. Parafin
5. Ksilol
6. Hemotoksilen-eozin
7. Masson-Trikrom



Resim 1. Allantoin ve distile su

3.3. Deney Hayvanlarının Seçimi

Ağırlıkları 240-350 gram arasında değişen 36 adet beyaz Sprague Dawley yetişkin erkek rat çalışmaya dahil edildi. Hayvanlar sabit sıcaklıkta, 12 saat aydınlık 12 saat karanlık olacak şekilde, %5-60 nem olan standart laboratuvar ortamında barındırılmıştır. Barınma süresince deney hayvanları standart beslenme, barınma ve bakım koşullarına tabi tutulmuştur.

3.4. Deney Gruplarının Oluşturulması

Çalışma toplam 36 adet beyaz Spraque Dawrey üzerinde gerçekleştirilmiştir. Ratlar aşağıda tanımlandığı şekilde altı gruba ayrılmıştır:

1. Grup Kontrol Grubu 7. Gün (n=6): Yara modeli oluşturulmasını takiben herhangi bir işlem yapılmayıp 7. Günde yüksek doz anesteziik madde (Ketalar® ve Alsazin®) verilerek sakrifiye edildikten sonra dekapite edildi.

2. Grup Distile Su Grubu 7. Gün (n=6): Yara modeli oluşturulmasını takiben 7 gün boyunca her gün sağ nazal kavitelerine distile su ile yıkama yapıldı. 7. Günde yüksek doz anesteziik madde (Ketalar® ve Alsazin®) verilerek sakrifiye edildikten sonra dekapite edildi.

3. Grup Allantoin Grubu 7. Gün (n=6): Yara modeli oluşturulmasını takiben 7 gün boyunca her gün sağ nazal kavitelerine distile suda çözülmüş allantoin (% 0,57 konsantrasyonda) ile yıkama yapıldı. 7. Günde yüksek doz anesteziik madde (Ketalar® ve Alsazin®) verilerek sakrifiye edildikten sonra dekapite edildi.

4. Grup Kontrol Grubu 21. Gün (n=6): Yara modeli oluşturulmasını takiben herhangi bir işlem yapılmayıp 21. Günde yüksek doz anesteziik madde (Ketalar® ve Alsazin®) verilerek sakrifiye edildikten sonra dekapite edildi.

5. Grup Distile Su Grubu 21. Gün (n=6): Yara modeli oluşturulmasını takiben 21 gün boyunca her gün sağ nazal kavitelerine distile su ile yıkama yapıldı. 21. Günde yüksek doz anesteziik madde (Ketalar® ve Alsazin®) verilerek sakrifiye edildikten sonra dekapite edildi.

6. Grup Allantoin Grubu 21. Gün (n=6): Yara modeli oluşturulmasını takiben 21 gün boyunca her gün sağ nazal kavitelerine distile suda çözülmüş allantoin (% 0,57 konsantrasyonda) ile yıkama yapıldı. 21. Günde yüksek doz anesteziik madde (Ketalar® ve Alsazin®) verilerek sakrifiye edildikten sonra dekapite edildi.

3.5. Deney Prosedürünün Oluşturulması

Seksen mg/kg ketamin hidroklorür (Ketalar® 500 mg Enjektabl Flakon) ve 20 mg/kg ksilazin(Alsazin®) intraperitoneal yolla verilerek anestezi sağlanan ratların sağ nazal kavitelerine interdental fırça ile girilerek (brushing technique) septum, konka ve lateral nazal duvarlarında mukozal hasar oluşturuldu. Sonrasında distile su ve allantoin uygulanacak gruplara ilk dozları verildi.



Resim 2. Yara modeli oluşturulması (Fırçalama tekniği)



Resim 3. Lavaj uygulaması

3.6. Histopatolojik İnceleme

Hayvanlar dekapite edilip nazal kavite, nazal septum, paranasal sinüs ve konkaları blok olarak çıkarılarak %10'luk formaldehid içinde bekletildikten sonra dekalsifiye edilip, 4 mm aralıklarla koronal planda seri kesitler alındı. Kesitler önde kesici dişler seviyesinin hemen arkasından başlayarak, arkada sert damak bitimine kadar yapıldı. Histopatolojik inceleme için biyopsi örnekleri doku takip cihazında (Shandon Pathcenter) rutin takibe alınarak parafin bloklar hazırlandı. Mikrotom (Leice rotary) ile her bloktan ikişer tane 5'er mikronluk kesitler alınarak Hematoksilen-Eozin ve Masson-Trikrom boyaları ile boyandı. Çalışma tek kör olarak yürütülüp, her iki gruptan spesimenler randomize olarak histopatolojik incelemeye tabi tutuldu. Işık mikroskobu Nikon Optiphod-B altında her bir hayvana ait kesitler ayrı ayrı, mukozal ödemin şiddeti, epitel hücrelerdeki silya kaybının derecesi, fibrozis derecesi, goblet hücre hiperplazisi, enflamatuvar hücre infiltrasyonunun şiddeti, yapışıklık, konjesyon ve yassı epitel metaplazisi değerlendirilerek skorlandı. İnflamasyon, silya kaybı ve fibrozis değişkenleri skorlama, semikantitatif olarak, her parametre için eğer herhangi bir değişiklik yoksa "0", hafif derecede değişiklik varsa "1", belirgin derecede değişiklik varsa "2", ileri derecede değişiklik varsa "3" puan üzerinden yapıldı. Diğer değişkenler "1" izlendi, "0" izlenmedi olarak değerlendirildi.

Tablo 1. Histopatolojik Skorlama 1

<u>Parametre</u>	<u>Derecelendirme</u>	<u>Açıklama</u>
Ödem	Grade 0	Yok
	Grade 1	Var
Konjesyon	Grade 0	Yok
	Grade 1	Var
Goblet Hücre hiperplazisi	Grade 0	Yok
	Grade 1	Var
Yassı epitel hücre metaplazisi	Grade 0	Yok
	Grade 1	Var

Tablo 2. Histopatolojik Skorlama 2

Parametre	Derecelendirme	Açıklama
Fibrozis	Grade 0	Normal (3 veya 4 subepitelyal kollajen lif tabakası)
	Grade 1	Subepitelyal fibrozis
	Grade 2	Subepitelyal ve interglandüler fibrozis
	Grade 3	Diffüz fibrozis (Bezler ve kapillerler)
İnflamasyon	Grade 0	Normal görünüm
	Grade 1	Hafif şiddette inflamasyon
	Grade 2	Orta şiddette inflamasyon
	Grade 3	Yoğun şiddette inflamasyon
Silya kaybı	Grade 0	Normal görünüm (Boyut:4,5-5 µm)
	Grade 1	Kısalmış silya
	Grade 2	Aralıklı silya kaybı (Silyasız epitelyal alanlar)
	Grade 3	Total silya kaybı

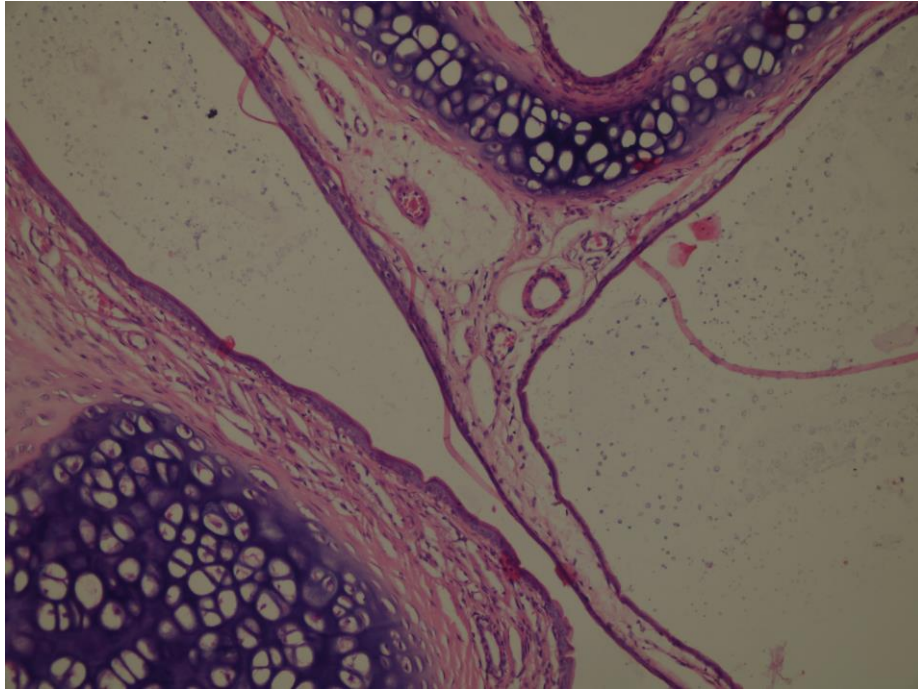
3.7. İstatistiksel Değerlendirme

Sonuçlar histopatolojik ölçümler olarak iki ana grup altında incelendi. Histopatolojik bulgular tablo 1’de belirtilen histopatolojik skorlama sonuçları üzerinden Ki-Kare testi ile değerlendirildi. Tablo 2’de belirtilen Histopatolojik skorlama sonuçları Kruskal Wallis testi ile değerlendirildi. İstatistiksel analizler, üniversitemizin lisanslı SPSS for Windows 21.0 paket programı ile yapıldı. Anlamlılık değeri $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

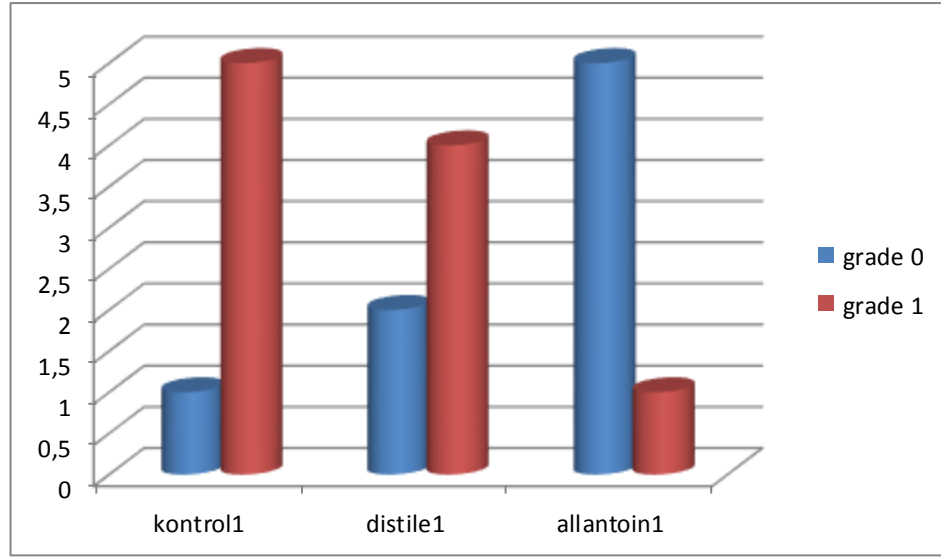
4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen ratlardan alınan spesmenlerin histopatolojik incelemelerinde konjesyon, fibrozis, ödem, silya kaybı ve yassı epitel hücre metaplazisi, goblet hücre hiperplazisi, inflamasyon, parametreleri ayrı ayrı değerlendirildi. Histopatolojik inceleme için kullanılan skalada belirtilen skorlama sistemine göre yapılan inceleme sonrasında gruplar arasında patolojik değişiklikler saptandı.

Histopatolojik skorlama sonuçlarına göre birinci hafta submukozal ödem oluşumu kontrol grubunda % 83,3, distile su grubunda % 66,7, allantoin grubunda ise % 16,7 oranında izlendi. Grupların Ki-Kare testi ile değerlendirilmesi sonucuna görede gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0,05$). (şekil 1)

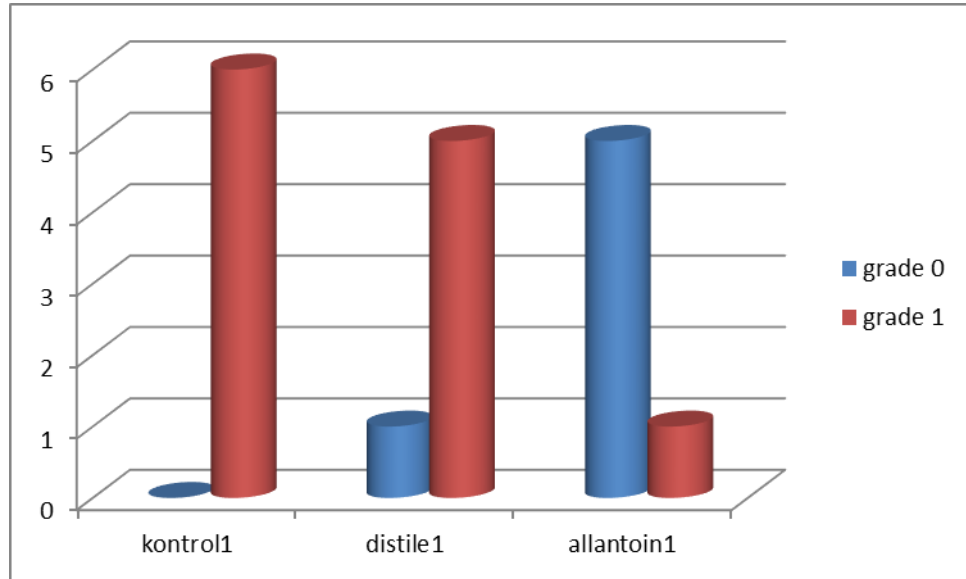


Resim 4. Kontrol grubub 1. hafta ödem (H&E X 200)

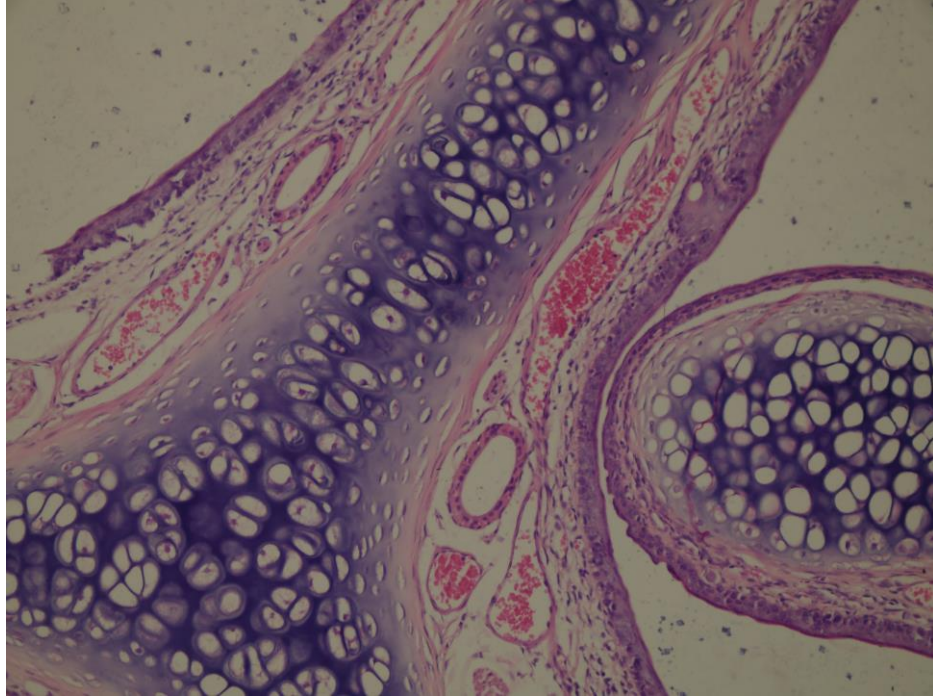


Şekil 1. 1. haftada Ödem pozitifliğine göre grupların dağılımı

Birinci haftada konjesyon varlığı kontrol grubunda % 100, distile su grubunda % 83,3, allantoin grubunda % 16,7 oranında izlendi. Gruplar Ki-Kare testi ile değerlendirildiğinde üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,005$) (Şekil 2).

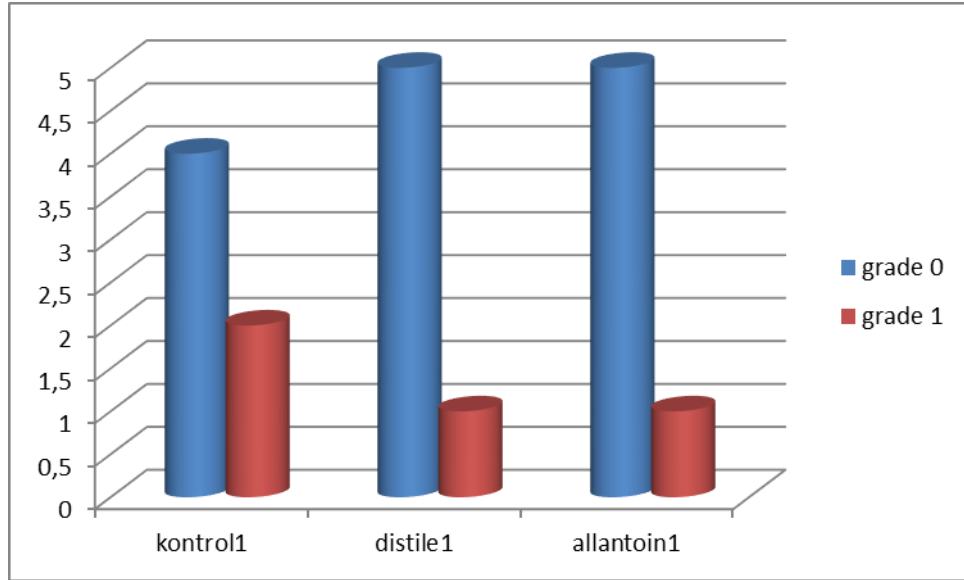


Şekil 2. 1. haftada konjesyon pozitifliğine göre grupların dağılımı



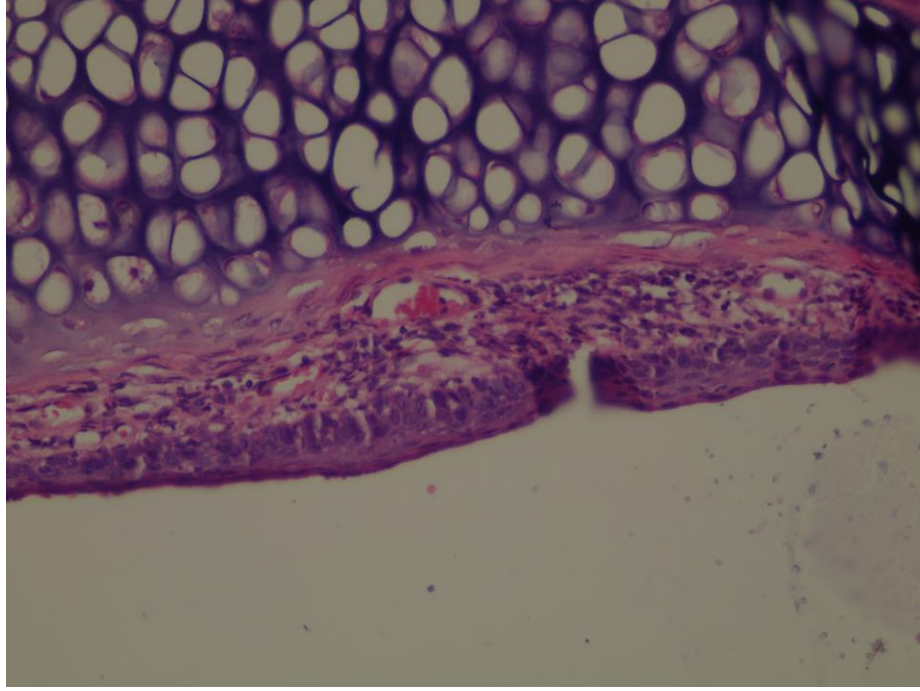
Resim 5. Kontrol grubu 1. Hafta konjesyon (H&E X 400)

Birinci haftada goblet hücresi hiperplazisi varlığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.725$) (Şekil 3).

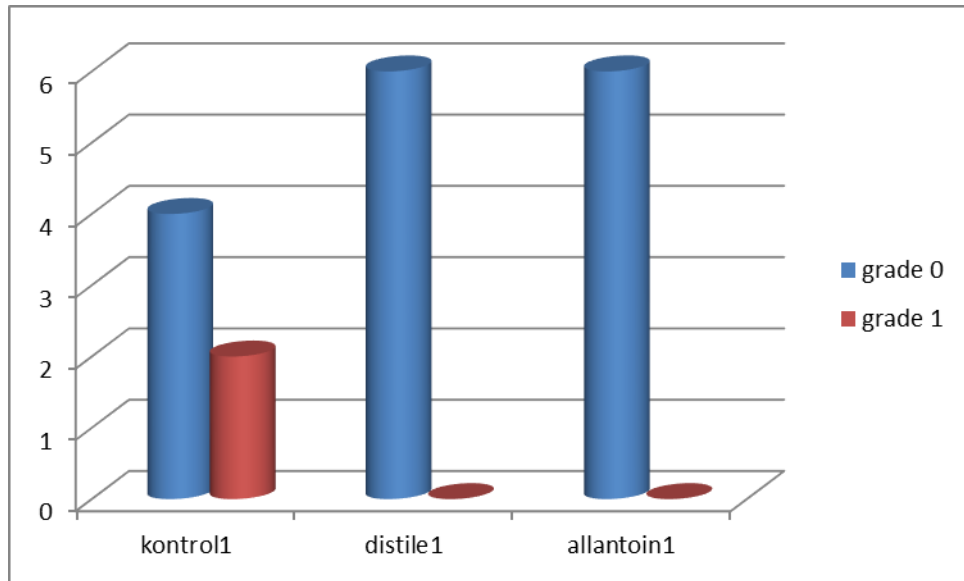


Şekil 3. 1. haftada goblet hücresi hiperplazisi pozitifliğine göre grupların dağılımı

Birinci haftada yassı epitel hücre metaplazisi oluşumu açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.105$) (Şekil 4).

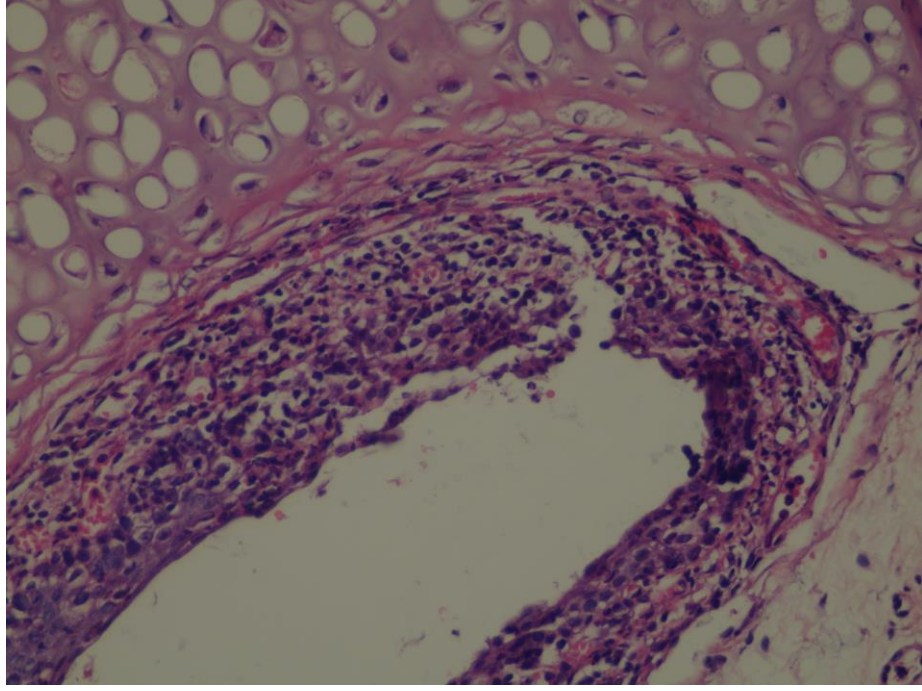


Resim 6. Kontrol grubu 1. Hafta inflamasyon ve yassı epitel hücre metaplazisi (H&E X 400)

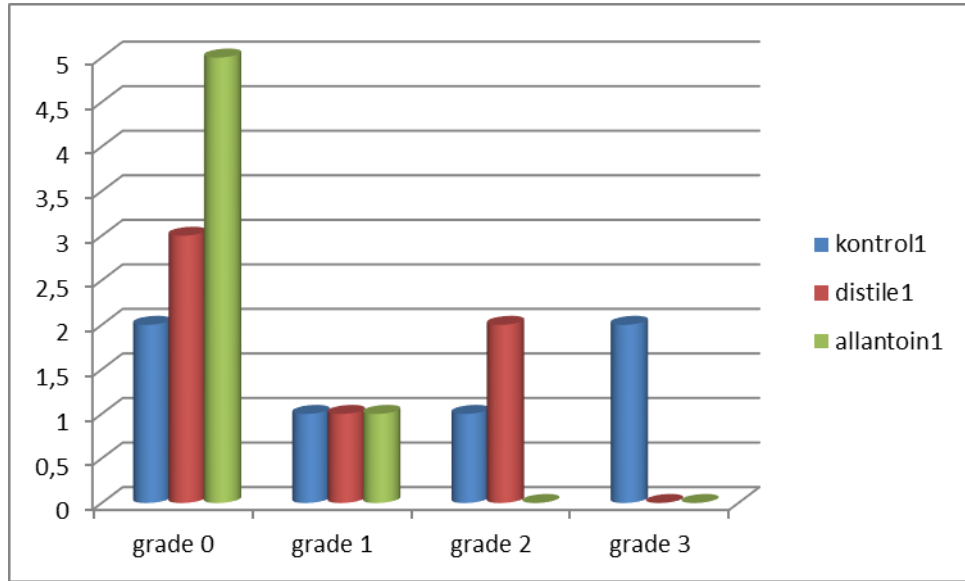


Şekil 4. 1. haftada yassı epitel hücre metaplazisi pozitifliğine göre grupların dağılımı

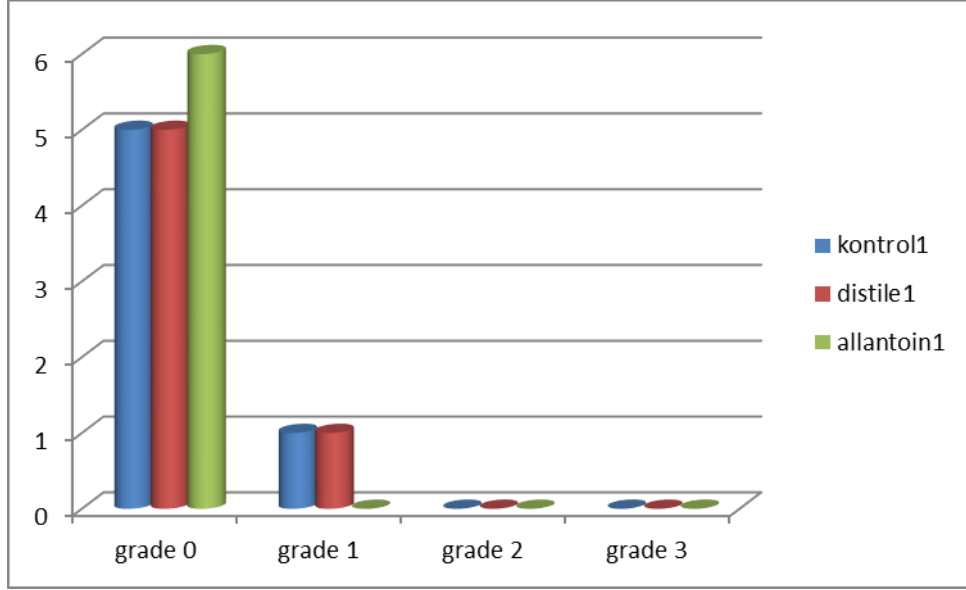
Birinci haftada fibrozis oluşumu ($p=0,588$), inflamasyon ($p=0,145$) ve silya kaybı ($p=0,298$) açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (Şekil 5-6-7).



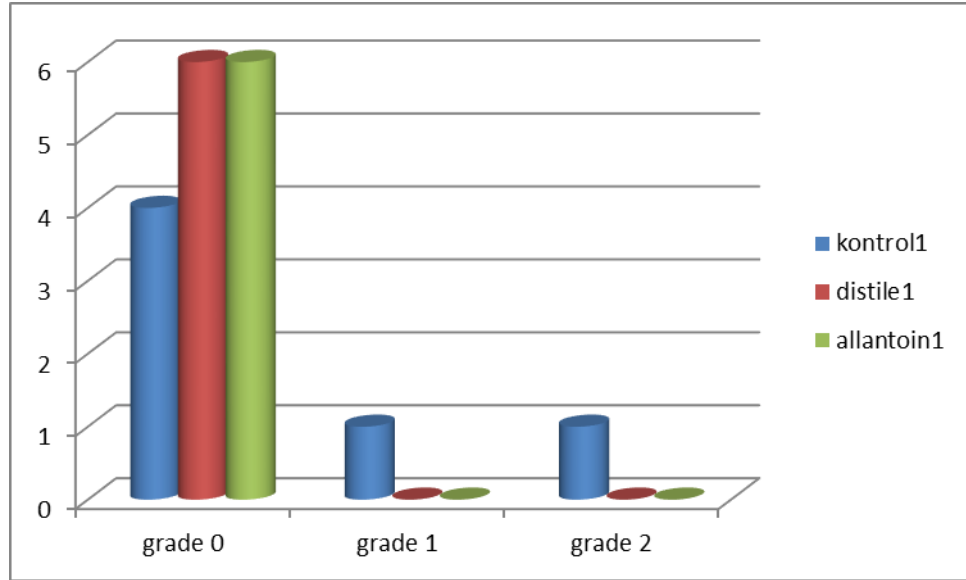
Resim 7. Kontrol grubu 1. Hafta inflamasyon (H&E X 400)



Şekil 5. 1. haftada inflamasyon derecelerine göre grupların dağılımı

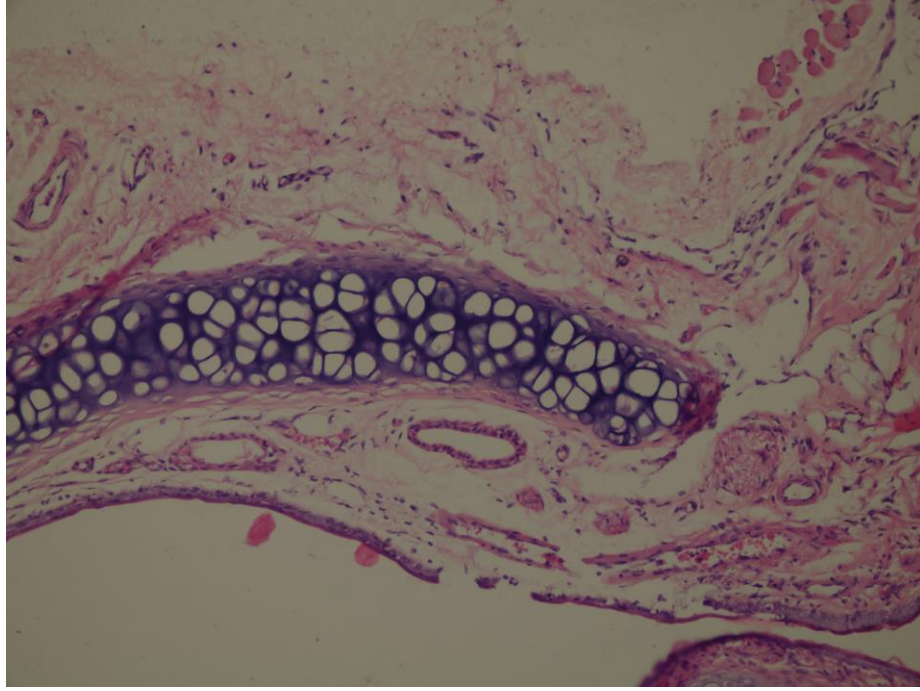


Şekil 6. 1. haftada fibrozis derecelerine göre grupların dağılımı

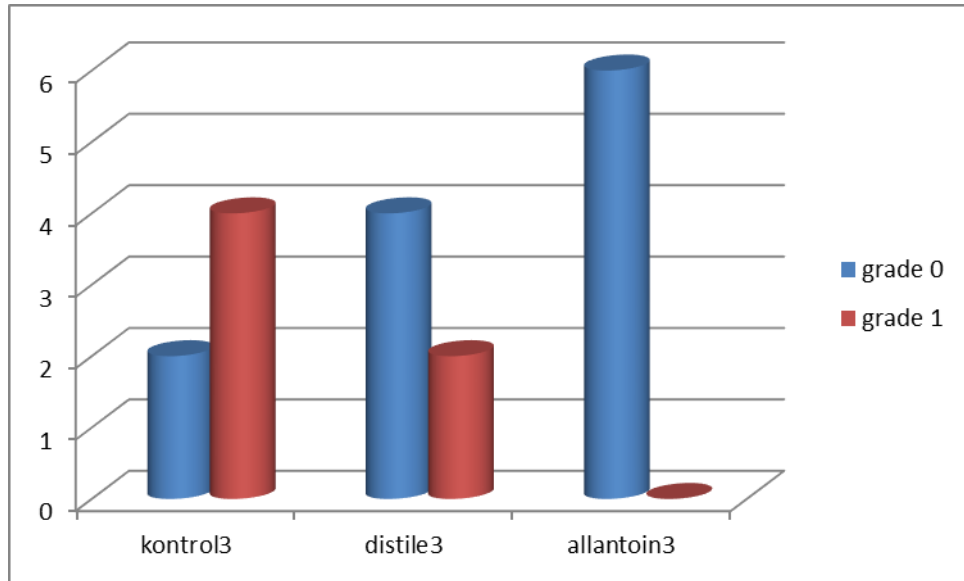


Şekil 7. 1. haftada silya kaybı derecelerine göre grupların dağılımı

Üçüncü hafta submukozal ödem oluşumu kontrol grubunda % 66,7, distile su grubunda % 33,3, allantoin grubunda ise % 0 oranında izlendi. Grupların Ki-Kare testi ile değerlendirilmesi sonucuna göre de gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0,05$). (şekil8)

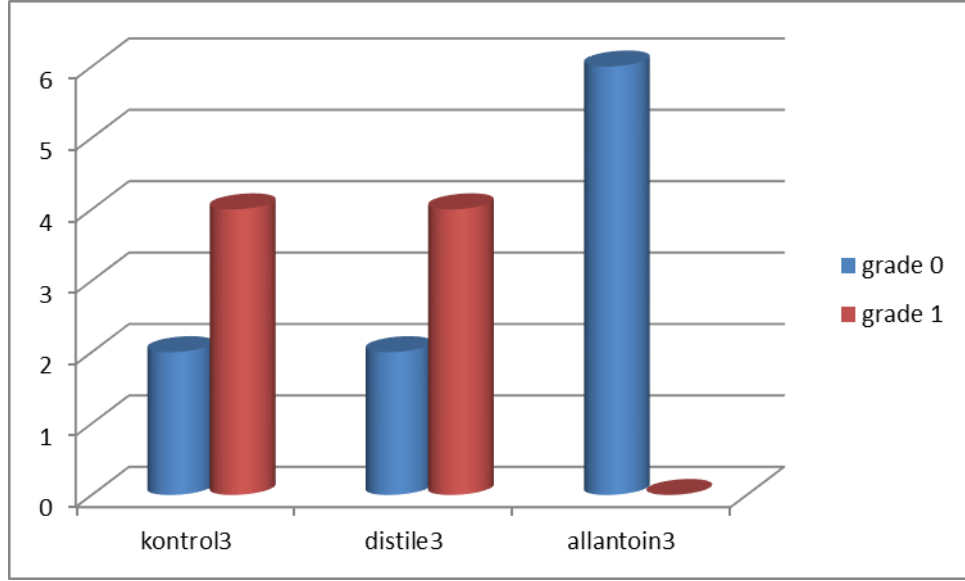


Resim 8. Kontrol grubu 3. hafta ödem (H&E X 200)

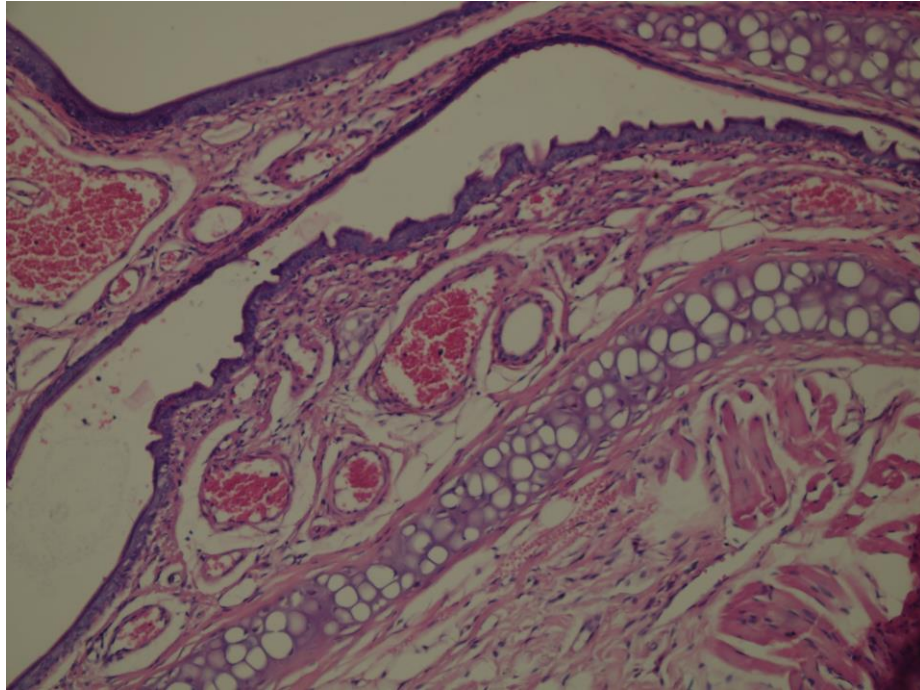


Şekil 8. 3. haftada ödem pozitifliğine göre grupların dağılımı

Üçüncü haftada konjesyon varlığı kontrol grubunda % 66,7, distile su grubunda % 66,7, allantoin grubunda % 0 oranında izlendi. Gruplar Ki-Kare testi ile değerlendirildiğinde üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,027$) (Şekil 9).

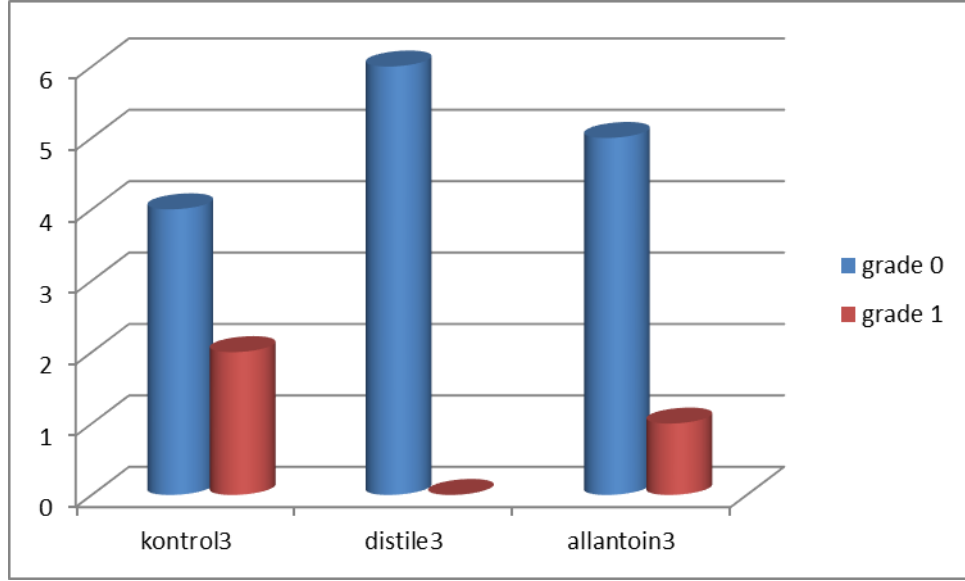


Şekil 9. 3. haftada konjesyon pozitifliğine göre grupların dağılımı

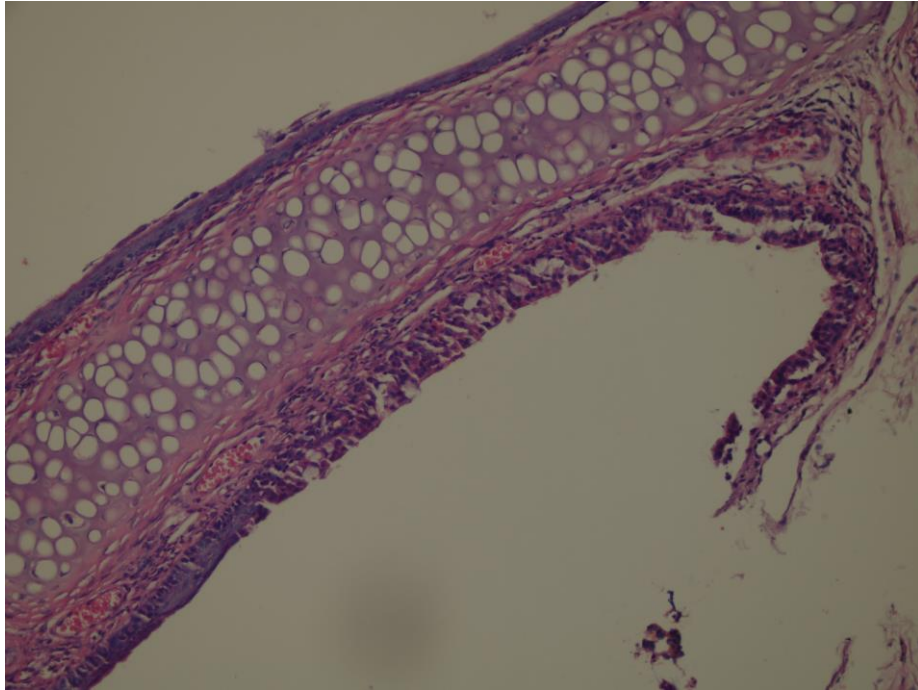


Resim 9. Kontrol grubu 3. Hafta konjesyon (H&E X 400)

Üçüncü haftada goblet hücresi hiperplazisi varlığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.725$). (Şekil 10).

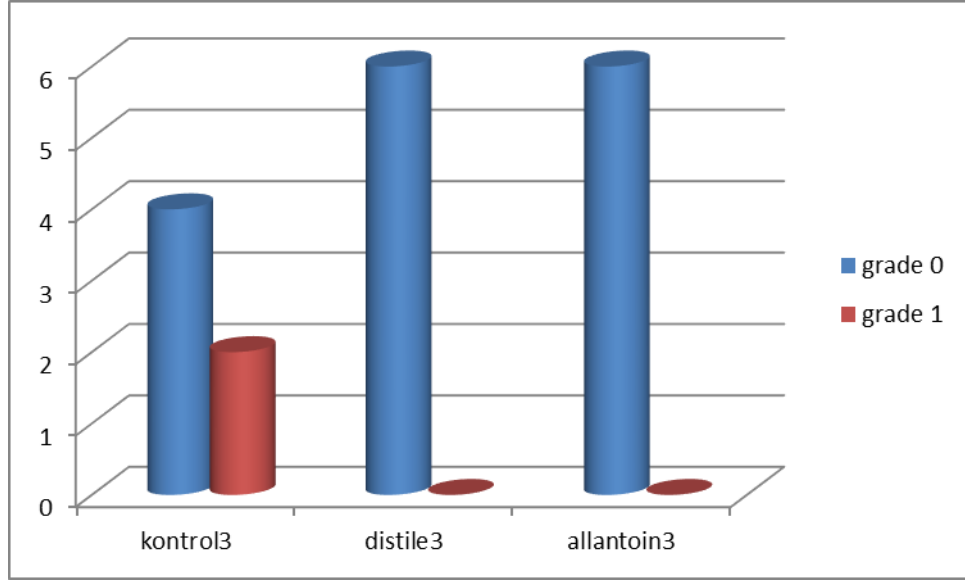


Şekil 10. 3. haftada goblet hücre hiperplazisi pozitifliğine göre grupların dağılımı



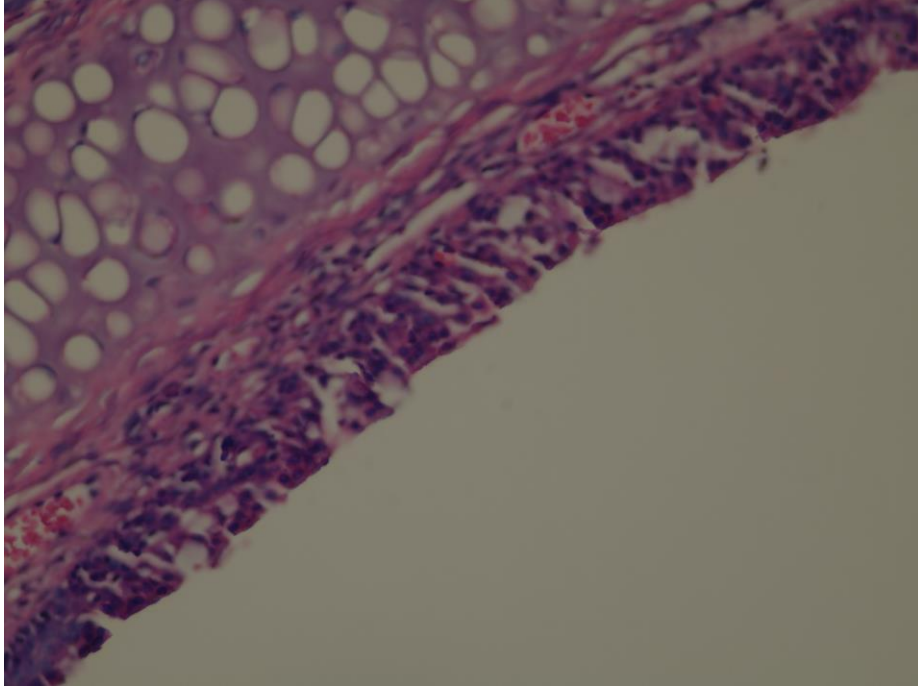
Resim 10. Kontrol grubunda goblet hücre hiperplazisi, (H&E X 400)

Üçüncü haftada yassı epitel hücre metaplazisi oluşumu açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,105$) (Şekil 11).

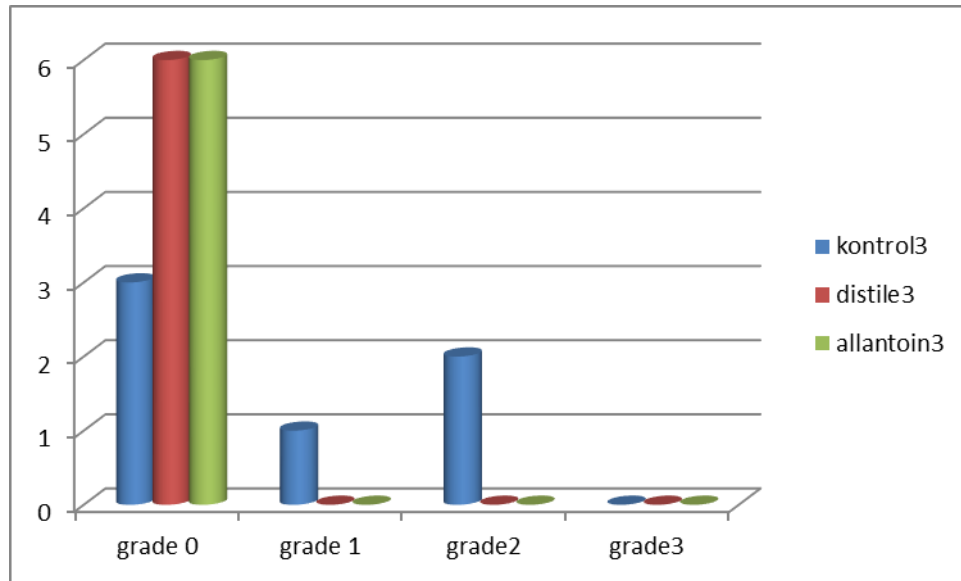


Şekil 11. 3. haftada yassı epitel hücre metaplazisi pozitifliğine göre grupların dağılımı

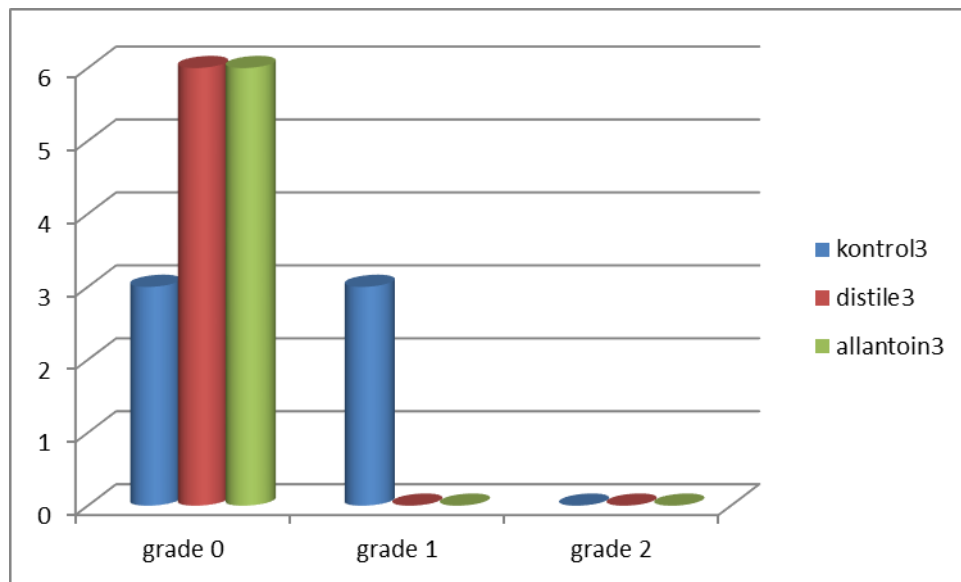
Üçüncü haftada inflamasyon ($p=0,100$) ve silya kaybı ($p=0,199$) açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (Şekil 12-13).



Resim 11. 3. Haftada kontrol grubunda inflamasyon, (H&E X 400)

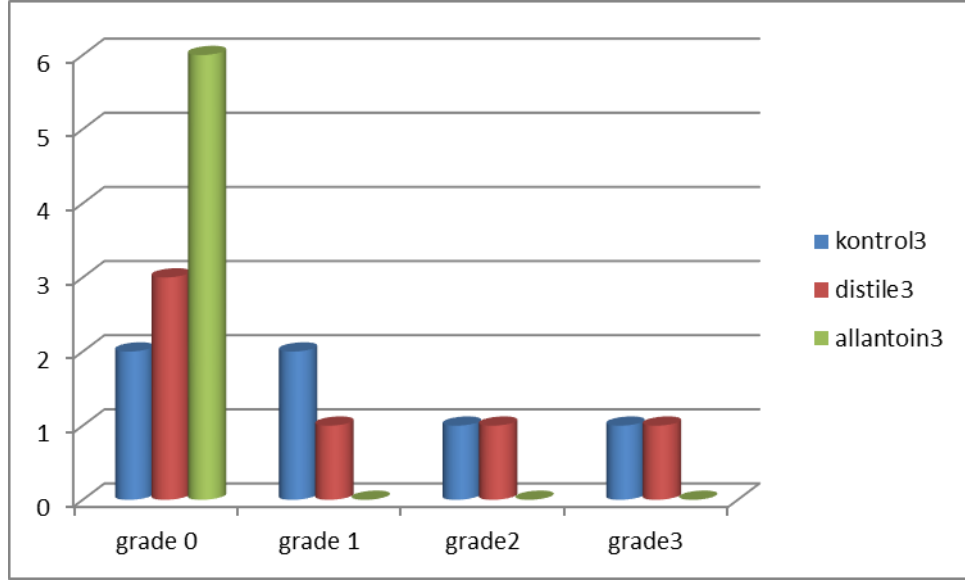


Şekil 12. 3. haftada inflamasyon derecelerine göre grupların dağılımı

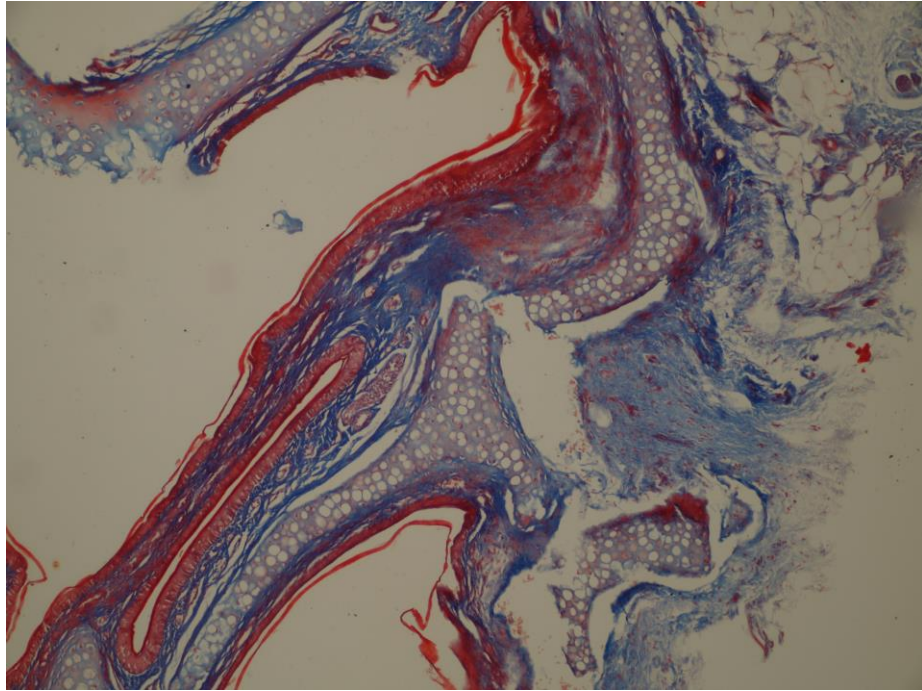


Şekil 13. 3. haftada silya kaybı derecelerine göre grupların dağılımı

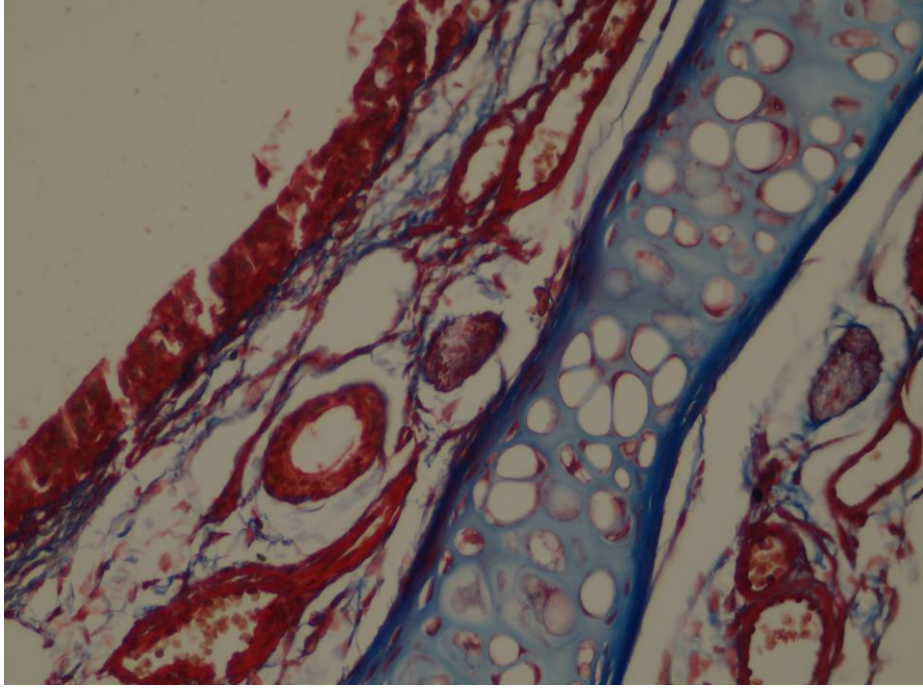
Üçüncü haftada fibrozis açısından gruplar arasında istatistiksel olarak marjinal anlamı fark saptandı ($p=0,073$). Bu fark nedeniyle gruplar arasında Mann-Whitney U testi yapıldı. Kontrol ve allantoin grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,022$) (Şekil 14).



Şekil 14. 3. haftada fibrozis derecelerine göre grupların dağılımı



Resim 12. Kontrol grubu 3. hafta yoğun fibrozis (M&T X 400)



Resim 13. Allantoin grubu 3. hafta fibrozis izlenmedi (M&T X 400)

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Nazal mukozal yara iyileşmesi hemostaz, inflamasyon, proliferasyon ve onarım ve sonrasında remodeling evrelerini içeren, birçok sitokin ve büyüme faktörünün katıldığı, lökosit, fibroblast ve epitel hücrelerinin rol oynadığı oldukça kompleks bir süreçtir. Buruna uygulanan birçok işlem sonrası (özellikle septoplasti ve FESC gibi cerrahi işlemler sonrası) nazal mukozada doku hasarı meydana gelmektedir. Ayrıca hastaların kendileri de birçok şekilde nazal mukoza hasarı oluşturabilmektedirler. Yara iyileşmesinde gecikme yaşanması ise tekrarlayan tampon uygulamaları gibi işlemlere yol açabilmekte ve epistaksis gibi problemleri kısır döngü haline getirerek süreci uzatabilmektedir. Yara iyileşmesinde gecikme dışında sineşi ve stenoz oluşumu gibi iyileşme problemleri de meydana gelebilmekte ve bu iyileşme problemleri de farklı sorunlara neden olabilmektedirler. FESC ve septoplasti operasyonları sonrası başarısızlığın yada hastalık rekürrensini en önemli nedenlerinden ikisi sineşi oluşumu ve artmış pıhtı oluşumunu da içeren yara iyileşmesi problemleridir. Özellikle kronik sinüzit cerrahisi sonrası inflame nazal mukozada oluşan mekanik travmaya bağlı hasar sineşi oluşumu riskini arttırmaktadır. Sonuç olarak iyileşme problemleri meydana gelmekte ve postoperatif başarı azalmaktadır. Bu iyileşme problemleri ve hastalık rekürrensleri nazal mukoza iyileşme mekanizması daha iyi anlaşılabilir (52). Cilt yara iyileşmesi ile ilgili birçok yayın mevcut olmasına karşın nazal ve paranazal mukozanın yara iyileşmesini inceleyen az sayıda yayın mevcuttur (53-56)

Rat nazal mukozasında mekanik travma çalışmanın birçok avantajı mevcuttur (55). Laboratuvar ortamına uygun olmaları ve rat nazal mukoza yapısının, insan nazal mukozasına benzerliği bu avantajlardan bazılarıdır. Rat nazal mukozasının hızlı iyileşmesi nedeniyle araştırma süresini kısaltması da bir başka önemli avantajdır (57). Cilt yara iyileşmesi ve bu iyileşmeyi etkileyen faktörler rat modellerinde sıklıkla çalışılmıştır. Ancak Rat modellerinde nazal mukoza hasarının iyileşmesini inceleyen az sayıda yayın mevcuttur. Rat nazal mukozasında fırçalama tekniği ile meydana getirilen mekanik travmada iyileşme aşamaları iki önemli çalışma ile incelenmiştir (53,54). Khalmuratova ve ark. çalışmaların birisinde kortikosteroidlerin etkisini, diğerinde ise tedavi vermeden sadece iyileşme sürecini incelemişlerdir.

Yara iyileşmesi sürecinde mikrodolaşımsal ve hücrel değişiklikler ortaya çıktığı zaman vazodilatasyon, vasküler permeabilite artışı, ödem, nötrofil ve monosit göçü izlenir (58, 59). Bu süreçte granülasyon dokusunu oluşturan fibroblast ve endotelial hücreler de görülür ki bu durum proliferasyon evresinin de başladığını gösterir (2, 60). Allantoin pürin katabolizmasında ürik asit oksidasyonu sonucu oluşan bir üründür. İnsanlar ve bazı yüksek maymun türleri hariç doğum sonrası idrarla atılan predominant nitrojen artığıdır (46). Literatürde allantoinin (5-üroidohidantoin) yara iyileştirici (48, 49), antiirritan, hidrasyon sağlayıcı ve nekrotik dokuları uzaklaştırıcı etki (49), hücre mitozunu artırıcı (3), analjezi (4) ve keratolitik etki gibi birçok etkisinden bahseden yayınlar mevcuttur. Tüm bu etkilerinden dolayı allantoin 70 yılı aşkın süredir kozmetik ve ilaç sektöründe özellikle yara iyileşmesini hızlandırıcı etkisinden faydalanmak amacıyla kullanılmaktadır. Bu yaygın kullanım alanlarına rağmen etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir.

Araújo LU ve ark. yaptığı allantoinle indüklenmiş yara iyileşmesi çalışmasında, çalışmanın tüm gruplarında fibrin-lökosit pıhtısının yedinci günde en büyük boyutta izlendiği belirtilmiştir. Yine yedinci günde vazodilatasyon, inflamatuvar eksüda, inflamatuvar hücreler, anjiogenez, fibroblastlar ve artmış kollajen görüldüğü bildirilmiştir. Diğer yandan yedinci günde yara iyileşmesinin son evresinin elemanları olan kollajen sentezi, degradasyonu ve reorganizasyonunu sağlayan fibroblastların da yara yerinde görüldüğü belirtilmiştir. Ondördüncü günde ise inflamatuvar süreç önemli ölçüde azalmış, reepitelizasyon artmış ve kollojen lifleri daha matür hale gelmiş olarak bildirilmiştir ki bu durum matürasyon fazının karakterini oluşturmaktadır. En son olarak yirmibir ve yirmisekizinci günlerde remodeling evresinin karakteristik özelliklerinin izlendiği görülmüştür (50).

Dexametazon hem topikal hem de sistemik yara iyileşmesi modellerinde sıkça incelenmiş bir ajandır. Khalmuratova ve ark. yaptığı topikal dexametazon uygulanan bir hayvan modeli çalışmasında mukozal yara iyileşmesi incelenmiştir. Dexametazon kullanılan grupta granülasyon dokusunun azaldığı, epitelyal farklılaşma bozulmadan stroma kalınlığının incelendiği bildirilmiştir (61). Tek doz dexametazon uygulamasının bile cilt yara iyileşmesini azalttığını bildiren bir yayın da mevcuttur (62).

Kafeik asit fenetil ester (CAPE) ise (57) geleneksel tedavilerde uzun yıllardır kullanılan bir maddedir. Bir çok çalışmada CAPE'in antioksidan, antiinflamatuvar, antiviral, immünmodilatör ve antikarsinojen etkileri olduğu gösterilmiştir (63, 64). Son zamanlarda yapılan çalışmalar CAPE'in kohlea, kulak zarı, böbrekler, kalp, eritrositler, beyin ve spinal kord gibi bir çok dokuda, farklı birçok toksik ajana karşı koruyucu etki gösterdiğini keşfetmişlerdir (65-67).

Üst hava yollarında silyalı hücreler temizleme ve koruma gibi çok önemli görevler üstlenirler. Normal nazal mukozanın yara iyileşmesinde mukosiliyer temizlik mekanizması hayati bir rol oynar. Mukosiliyer temizlik mekanizmasının en önemli elemanları ise psödostratifiye silyalı epitel hücreleridir (52, 68, 69). İnflamasyon, solunum yolu enfeksiyonları, mekanik travma, sigara ve benzeri toksinler ve birçok faktör bu silyalı yapıyı ve mukosiliyer temizlik mekanizmasını yok edebilirler (53, 54, 70-72). Bu temizlik mekanizmasında goblet hücreleri de mün üretimini sağlayarak başka bir önemli rol oynarlar. Mün müköz glikoprotein yapısındadır (73). Çeşitli uyarılara karşı goblet hücreleri mün üretimini değiştirerek yanıt verirler. Yine bu yanıtta mukosiliyer temizleme ve koruma rolünde çok önemlidir (71).

Mekanik travma sonrası silya ve goblet hücrelerinin ondördüncü günde yenilenmeye başladığı gösterilmiştir. Ancak bu yenilenme yirmi sekizinci günde tamamlanamamaktadır (53). Benzer bir çalışmada bir koyun modelinde silya onarımının seksendördüncü günde tamamlandığı gösterilmiştir (74). Yara iyileşmesinin erken evresinde yara yüzeyi skuamoz epitelle kaplanır ancak bu epitel sonrasında psödostratifiye kolumnar epitelle yer değiştirir. Khalmuratova ve ark. çalışmasında ise kontrol grubunda bu epitelyal değişim 42. günde tamamlanmış izlenirken çalışma grubunda önemli bir gecikme izlendiği görülmüştür. Bu gözlemden yola çıkarak dexametazonun epitel rejenerasyonunu engellediği, bu nedenle silyalı epitelin tekrar görülme süresini uzattığı düşünülebilir (54) . Son çalışmalar siliyogenez sürecinde birçok sitokinin önemini oraya koymaktadır. Steroidlerin sitokinler üzerine olan etkileri düşünüldüğünde siliyogenez üzerine de etki edecekleri düşünülebilir (54). Fakat bu mekanizma tam anlamıyla aydınlatılamamıştır. Kınıs V. ve ark. CAPE ile yaptığı bir çalışmada CAPE grubunda goblet hücre kaybı ve silyalı hücre kaybı kontrol ve salin gruplarına oranla önemli

ölçüde azalmış bulunmuştur. Sonuç olarak yayında gösterilen bu bulguların ışığında CAPE'in mukosiliyer tranport mekanizmasında koruyucu bir etkisi olduğu vurgulanmıştır (57). Bizim çalışmamızda ise silya kaybı ve yassı epitel hücre metaplazisi kontrol ve distile su gruplarında % 33,3 oranında izlenmiş, allantoin grubunda ise hiç izlenmemiştir. Ancak birinci ve üçüncü haftalarda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Gruplardaki hayvan sayısının yetersizliğinin bu sonuca neden olmuş olabileceği de düşünülebilir. Allantoinin silya kaybı ve goblet hücre hiperplazisi üzerine etkisini incelemek için daha ileri düzeyde araştırmaya ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

FESC sonrası sineşi oluşumu ve ostium stenozu en yaygın görülen komplikasyonlardır (dexta). Yapılan birçok çalışmada bu komplikasyonların cerrahi sonrası steroid kullanılarak önlenilebileceği görüşü benimsenmiştir. Bununla birlikte klinik uygulamalarda her zaman başarılı sonuçlar alınamamaktadır. Steroid tedavisinin nazal mukoza hasarında yara iyileşmesine etki etme mekanizması da tam olarak anlaşılamamıştır. Yapılan bir çok randomize kontrollü çalışmada sinüs cerrahisi sonrası topikal steroid tedavisi etkili bulunmuştur. Fakat flutikason propionat nazal spreyin kronik rinosinüzit ve nazal polip rekürrens oranını değiştirmedeği gözlenmiştir (52, 75, 76). Yakın zamanda yapılan birçok çalışmada preoperatif sistemik steroid verilmesinin belirgin cerrahi etkileri olduğu gösterilmiştir (77). Pediatrik hastalarda intraoperatif i.v. dexametazon uygulamasının maksiller sinüs mukozal sekresyonlarını, granülasyon dokusu oluşumunu ve adezyonları azalttığı gösterilmiştir (78). Çalışmamızda hiçbir hayvanda sineşi izlenmemiş olup allantoinin sineşi oluşumu üzerine etkisi hakkında yorum yapılamamaktadır. Kullandığımız yara modelinin sineşi oluşturmada yetersiz kalması muhtemel neden olarak görülmektedir. Allantoinin fibrozis üzerine olumlu etkileri göz önüne alındığında sineşi oluşumu üzerine etkisinin başka çalışmalarla incelenmesinin faydalı olacağı düşünülebilir.

Rat modeli kullanılan bir çalışmada Khalmuratova ve ark. nazal mukozal yara iyileşmesinin farklı evrelerinde sistemik dexametazon uygulamasının histolojik etkilerini incelemişlerlerdir. Bulgular erken evrede dexametazon tedavisinin ödem miktarını kontrol ve salin gruplarına oranla önemli miktarda azalttığını göstermiştir. Ödem üzerine benzer bir olumlu etki allantoin kullanılan gruplarda da görülmüştür.

Birinci haftada kontrol grubunda % 83,3, distile su grubunda % 66,7 ve allantoin grubunda ise % 16,7 oranında subepitelyal ödem varlığı tespit edilmiştir. Gruplar arasındaki fark Ki-Kare testi ile incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,05$). Üçüncü haftada ise kontrol grubunda % 66,7 distile su grubunda % 33,3 ve allantoin grubunda ise % 0 oranında subepitelyal ödem varlığı tespit edilmiştir. Gruplar arasındaki fark Ki-Kare testi ile incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,05$). Bu sonuçlar yorumlarak allantoinin subepitelyal ödemi azaltıcı bir etkisi olduğu söylenebilir. Konjesyon üzerine de allantoinin birinci ve üçüncü haftalarda benzer olumlu etkisi olduğunu söylemek mümkündür. Birinci haftada kontrol grubunda % 100, distile su grubunda % 83,3 ve allantoin grubunda ise % 16,7 oranında konjesyon varlığı tespit edilmiştir. Gruplar arasındaki fark Ki-Kare testi ile incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,005$). Üçüncü haftada ise kontrol grubunda % 66,7, distile su grubunda % 66,7 ve allantoin grubunda ise % 0 oranında konjesyon varlığı tespit edilmiştir. Gruplar arasındaki fark Ki-Kare testi ile incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,027$).

Genellikle dexametazonun inflamatuvar yanıtı azalttığı, reepitelizasyonu geciktirdiği ve kollojen birikimini önlediği rapor edilmiştir (62). Khalmuratova ve ark. (dexa) çalışması ise yeni bulgular getirmiştir. Gruplar arasında subepitelyal kollojen birikimi açısından fark saptanmamıştır. Bunun nedeninin dexametazonun yedinci günde verilmesi nedeniyle subepitelyal fibrozisin en yoğun olduğu ondördüncü günü yeterince etkileyememesi olduğu düşünülmüştür. Bununla birlikte dexametazon uygulanan ratlarda adezyon izlenmediği göz önüne alınmalıdır. Bu sonuçlar klinik uygulamada bir çok fayda sağlayabilir (54). Fakat bu bulgular sağlıklı, infeksiyonu bulunmayan ratlardan elde edilmiştir. İnfeksiyona yanıt olarak inflamasyon gösteren mukozadaki yara iyileşmesini açıklamak için daha ileri çalışmalar gerekmektedir (54). Kınıs V. ve ark. CAPE ile yaptığı nazal mukozal yara iyileşmesi çalışmasında epitelyal ve subepitelyal tabakada meydana gelen fibrozis, neovaskülarizasyon ve inflamatuvar hücre infiltrasyonuna bağlı olan inflamasyon yaygınlığı CAPE grubunda, tedavi verilmeyen ve salin verilen diğer iki gruba oranla önemli ölçüde azalmış izlenmektedir. CAPE'in nazal mukozada mekanik travma sonrası inflamasyonu önemli ölçüde azalttığı sonucuna varılmıştır (57). Araújo LU ve ark. yaptığı çalışmanın sonuçları ise allantoinin muhtemelen yara yerindeki

inflatuar hücrelerin kemotaksisini engelleyerek inflamasyon yanıtını düzenlediği yönündedir. Sonuçlar allantoinin Bradbury ve ark. gösterdiği gibi oksidatif stresi oluşturan reaktif ürünlerin salınımını azalttığı yönündedir (51). Diğer yandan çalışmada allantoin grubunun kalitatif analizinde kollajen lif formasyonu artmış olarak izlenmiştir. Bu analiz sonucu allantoinin yara iyileşmesi sürecinde fibroblastik proliferasyon ve ekstraselüler matriks sentezini arttırdığı görüşünü desteklemektedir. Çalışmada kollajen sentez, degradasyon ve remodelingi ondördüncü günden sonra hep sabit bir değerin üzerinde izlenmiş olup fibroblast aktivitesi artışına bağlı yükselmiş bir protein dengesi meydana geldiğine işaret etmektedir (50). Doku bütünlüğünde hasar meydana gelmesi sonucu oluşan inflamasyon cevabı yara iyileşmesinde uygun çevresel ortamın sağlanmasından sorumlu olduğu için çok önemli bir evredir. Bununla birlikte yara iyileşmesinin düzgün olabilmesi için inflamasyon yanıtı çok yoğun olmamalıdır. Artmış inflamasyon yanıtı kollajen sentez ve degradasyonu dengesini bozarak ve matriks degradasyonunu uyatarak yara iyileşmesinin gecikmesine yol açabilmektedir (50). Çalışmamızda gruplar arasında inflamasyon şiddeti açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak allantoinin antiinflatuar etkisinden bahseden bir çok yayın mevcuttur. Çalışmamızdaki hayvan sayısının yetersizliği yine sebeplerden birisi olabilir. Fibrozis yoğunluğu açısından ise üçüncü haftada kontrol grubu ve allantoin grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,022$). Bu sonuç allantoinin cilt yara iyileşmesindeki etkisinin tersi gibi görülmekle birlikte nedenin cilt ve mukoza histolojik yapılarının farkı olduğu düşünülmektedir. Cilt dokusu kalın bir stromaya sahiptir. Ayrıca Araújo LU ve ark. yaptığı çalışmada kullanılan yara modeli 1 santimetrekarelik dermiş ve epidermisi içeren tam kalınlıkta deri parçası çıkartılarak oluşturulmuştur. Böyle bir yara iyileşirken doğal olarak fibroblast artışı mecburidir. Bizim fırçalama tekniğimizde ise diş ara yüz fırçası ile yüzeysel bir mukoza hasarı oluşturulmaktadır. Böyle bir yarada iyileşme için fibrozis dokusuna ihtiyaç yoktur ki fibrozis dokusu nazal mukozanın fonksiyonunu da bozacaktır. Bu veriler ile allantoinin yara iyileşmesini birçok farklı mekanizma ile etkilediğini ve yalnızca izole olarak fibroblastları etkileyip kollajen sentezini arttırmadığını söyleyebiliriz.

Araújo LU ve ark. yaptığı allantoinle indüklenmiş yara iyileşmesi çalışmasında sadece allantoinin etkisi daha iyi görülmek istendiği için genellikle allantoin içeren farmakolojik formüllerdeki % 2'lik allantoin konsantrasyonu yerine, % 5'lik allantoin konsantrasyonu kullanılmıştır. Allantoini çözmek için aktif madde içermeyen bir soft losyon kullanıldığı belirtilmiştir. Çalışmanın sonuçları % 5'lik soft losyon allantoin grubunun kontrol grubuyla kıyaslandığında yara iyileşmesine olumlu etkisinin olduğu ancak bu etkinin literatürdeki kadar yoğun olmadığı şeklinde yorumlanmıştır (50). Araújo LU ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada kontrol grubu ile allantoini çözdürdükleri soft losyon grubu kıyaslandığında sonuçlarda önemli farklar görülmektedir. Kullandıkları bu çözücünün aktif madde içermediğini belirtmelerine rağmen soft losyon grubu ve allantoin grubunun sonuçları birbirine çok yakın görülmektedir. Biz çalışmamızda allantoinin saf etkisini görebilmek amacıyla distile su haricinde bir çözücü kullanmadık. Distile suda allantoinin 0.57 g/100 mL (25 °C) olan çözünürlüğünden yararlandık ve sonuçlarımızın saf allantoinin etkisini en iyi şekilde yansıtmalarını hedefledik.

Farmakolojik ve kozmetik olarak birçok üründe yara iyileşmesi için yaygın olarak kullanılan bir ürün olan allantoinle ilgili olarak yapılan hiçbir çalışmada, histolojik etki profili yada etki mekanizmasının gösterilemediği akılda tutulmalıdır (48-50). Sonuç olarak allantoinin yara iyileşmesinin akut döneminde ödem ve konjesyonu azaltarak, ileri evrelerinde ise fibrozisi azaltarak etki ettiği sonucuna vardık. Etki mekanizmasının tam anlaşılması için, sineşi üzerine etkileri ve kronik sinüzit gibi inflame mukozalarda etkisinin gösterilebilmesini amaçlayan daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

ÖZET

Allantoinin Nazal Mukozada Yara İyileşmesi Üzerine Etkisi

Allantoin literatürde yara iyileşmesi, anti iritan, nekrotik dokunun uzaklaştırılması, hücre mitozunun arttırılması, analjezik etki, ve keratolitik aktivite gibi bir çok etkisi olduğu bilinen bir maddedir. Bu nedenle kozmetik ve farmakolojik ürünlerde sıklıkla kullanılmaktadır. Cilt, oral mukoza benzeri birçok bölgede allantoin kullanılmış olup, literatürde nazal mukoza ile ilgili çalışmasına rastlanmamıştır.

Biz bu çalışmamızda allantoinin nazal mukozada yara iyileşmesi üzerine olan etkisini araştırıp, hem nazal tampon materyallerinde kullanılabilecek hem de nazal yıkama solusyonu olarak kullanılabilecek yeni bir solüsyon elde etmeyi amaçladık. Böylelikle cerrahi operasyonlar gibi bir çok nedenle meydana gelebilen nazal mukaza yaralanmalarında iyileşmeyi hızlandırarak, hasta konforunu, cerrahi operasyonların başarısını arttırmayı ve opere olan hastalarda nüksü önleyebilecek bir ajan bulmayı planladık.

Bu çalışmada ağırlıkları 240-350 gram arasında değişen 36 adet beyaz Sprague Dawley yetişkin erkek rat çalışmaya dahil edildi. Sağ nazal kavitelerine girilerek interdental fırça yardımı ile (brushing technique) septum, konka ve lateral nazal duvarlarında mukozal hasar oluşturuldu. Hayvanlar altı gruba ayrıldı. İlk üç grup birinci haftada, ikinci üç grup ise üçüncü haftada kurban edildi. Histopatolojik inceleme için biyopsi örnekleri Hematoksilen-Eozin ve Masson-Trikrom boyaları ile boyandı. Histopatolojik skora sonuçlarına göre değerlendirildi.

Histopatolojik skora sonuçlarına göre birinci haftada goblet hücre hiperplazisi, inflamasyon, silya kaybı, fibrozis ve skuamöz metaplazi parametreleri açısından ilk üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.

Histopatolojik skora sonuçlarına göre birinci haftada ödem ve konjesyon parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.05$ ve $p=0.005$).

Histopatolojik skora sonuçlarına göre üçüncü haftada goblet hücre hiperplazisi, inflamasyon, silya kaybı ve skuamöz metaplazi parametreleri açısından ikinci üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.

Histopatolojik skora sonuçlarına göre üçüncü haftada ödem, konjesyon ve fibrozis parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.05$, $p=0.027$ ve $p=0.022$).

Yukarıdaki sonuçlar göz önüne alındığında allantoinin nazal mukoza hasarı sonrası yara iyileşmesini hızlandırabileceği düşünülmüştür. Nazal yıkama solüsyonlarına bir alternatif olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Allantoin, nazal mukoza, yara iyileşmesi

SUMMARY

The Effects of Allantoin on Wound Healing in The Nasal Mucosa (Animal Model)

Allantoin has been widely cited in literature that it has a lot of effects. These are: wound healing, anti-irritating, hydrating and remover of the necrotic tissue, stimulating the cell mitosis, as well as promoter of epithelial stimulation, analgesic action and keratolytic activity. There fore, it is often used in cosmetics and pharmaceutical products. Allantoin is used in many regions such as skin and oral mucosa but there was no study in the literature that it is used in the nasal mucosa.

In this study we investigate the effect of allantoin on wound healing in the nasal mucosa. We aimed to find a new solution that can used in both nasal packing materials and nasal washing solutions. The nasal mucosal injury can occur for many reasons such as surgery. For this reason we planned to find an agent that can prevent recurrence in patients who underwent surgery, increase the success of surgery and increase patients comfort.

In this study, 36 young adult white Sprague Dawley rats weighing between 240-350 gram were used. A unilateral wound (right) in the nasal mucosa was injured using the brushing technique. The animals were randomly divided into six groups. The first three groups were sacrificed in day seven (control, distilled water, allantoin). The second three groups were sacrificed in day 21th (control, distilled water, allantoin). Biopsy specimens were stained with hematoxylin-eosin and Masson-Trichrome. The results were evaluated according to the histopathological scoring results.

According to the histopathological scale, the groups of the first week were compared and the results of goblet cell hyperplasia, inflammation, loss of cilia, fibrosis and squamous metaplasia were not significantly different.

According to the histopathological scale, on first week the results of edema and congestion were statistically significant ($p=0.05$ ve $p=0.005$).

According to the histopathological scale, the groups of the third week were compared and the results of goblet cell hyperplasia, inflammation, loss of cilia, and squamous metaplasia were not significantly different.

But on third week the results of edema congestion and fibrosis were statistically significant ($p=0.005$, $p=0.027$ and $p=0,022$).

Considering the above results, it can be concluded that allantoin could accelerate nasal mucosal healing and increase the postoperative success.

Key words: Allantoin, nasal mucosa, wound healing

KAYNAKLAR

1. Gillitzer R, Goebeler M. Chemokines in cutaneous wound healing. *Journal of leukocyte biology*. 2001;69(4):513-21.
2. Modolin M, Bevilacqua RG, Margarido NF, Lima-Goncalves E. Effects of protein depletion and repletion on experimental open wound contraction. *Annals of plastic surgery*. 1985;15(2):123-6.
3. Loots JM, Loots GP, Joubert WS. The effect of allantoin on cellular multiplication in degenerating and regenerating nerves. *South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde*. 1979;55(2):53-6.
4. Shestopalov AV, Shkurat TP, Mikashinovich ZI, Kryzhanovskaia IO, Bogacheva MA, Lomteva SV, et al. [Biological functions of allantoin]. *Izvestiia Akademii nauk Serii biologicheskaya / Rossiiskaia akademiia nauk*. 2006(5):541-5.
5. Veraldi S, Menter A, Innocenti M. Treatment of mild to moderate seborrheic dermatitis with MAS064D (Sebclair), a novel topical medical device: results of a pilot, randomized, double-blind, controlled trial. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*. 2008;22(3):290-6.
6. Martin P. Wound healing--aiming for perfect skin regeneration. *Science (New York, NY)*. 1997;276(5309):75-81.
7. Singer AJ, Clark RA. Cutaneous wound healing. *The New England journal of medicine*. 1999;341(10):738-46.
8. H. K. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları. 1989:151-5.
9. Leeson TS LCPA. Text/Atlas of Histology First edition WBSaunders Company 1988(First edition):504-88.
10. M. Ö. Endoskopik Sinüs Cerrahisi. İkinci baskı ed. Ankara: Kutsan ofset; 1999. 1-24 p.
11. Bolger WE, Leonard D, Dick EJ, Jr., Stierna P. Gram negative sinusitis: a bacteriologic and histologic study in rabbits. *American journal of rhinology*. 1997;11(1):15-25.
12. Jafek BW. Ultrastructure of human nasal mucosa. *The Laryngoscope*. 1983;93(12):1576-99.
13. Agha-Mir-Salim P, Rauhut O, Merker HJ. Electron and fluorescence microscopic investigations on composition and structure of the epithelial basement membrane of the human inferior nasal concha. *European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*. 1993;250(7):401-7.
14. Davis AE, Smallman LA. An ultrastructural study of the mucosal surface of the human inferior concha. I. Normal appearances. *Journal of anatomy*. 1988;161:61-71.
15. Jones N. The nose and paranasal sinuses physiology and anatomy. *Advanced drug delivery reviews*. 2001;51(1-3):5-19.
16. Jones N, Rog D. Olfaction: a review. *The Journal of laryngology and otology*. 1998;112(1):11-24.
17. Cooney TR, Huissoon AP, Powell RJ, Jones NS. Investigation for immunodeficiency in patients with recurrent ENT infections. *Clinical otolaryngology and allied sciences*. 2001;26(3):184-8.

18. Quraishi MS, Jones NS, Mason J. The rheology of nasal mucus: a review. *Clinical otolaryngology and allied sciences*. 1998;23(5):403-13.
19. SWIFT DL. Physical principles of airflow and transport phenomena influencing air modification, in: D.F. Proctor, I.Anderson (Eds.), *The Nose: Upper Airway Physiology and the Atmospheric Environment*. Amsredam: Elsevier; 1982. 337-47 p.
20. Cole P. Physiology of the nose and paranasal sinuses. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 1998;16(1-2):25-54.
21. Reinke JM, Sorg H. Wound repair and regeneration. *European surgical research Europäische chirurgische Forschung Recherches chirurgicales europeennes*. 2012;49(1):35-43.
22. Robson MC, Steed DL, Franz MG. Wound healing: biologic features and approaches to maximize healing trajectories. *Current problems in surgery*. 2001;38(2):72-140.
23. Woo YC, Park SS, Subieta AR, Brennan TJ. Changes in tissue pH and temperature after incision indicate acidosis may contribute to postoperative pain. *Anesthesiology*. 2004;101(2):468-75.
24. Werner S, Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiological reviews*. 2003;83(3):835-70.
25. Eming SA, Krieg T, Davidson JM. Inflammation in wound repair: molecular and cellular mechanisms. *The Journal of investigative dermatology*. 2007;127(3):514-25.
26. Daley JM, Reichner JS, Mahoney EJ, Manfield L, Henry WL, Jr., Mastrofrancesco B, et al. Modulation of macrophage phenotype by soluble product(s) released from neutrophils. *Journal of immunology*. 2005;174(4):2265-72.
27. Tziotzios C, Profyris C, Sterling J. Cutaneous scarring: Pathophysiology, molecular mechanisms, and scar reduction therapeutics Part II. Strategies to reduce scar formation after dermatologic procedures. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2012;66(1):13-24; quiz 5-6.
28. Profyris C, Tziotzios C, Do Vale I. Cutaneous scarring: Pathophysiology, molecular mechanisms, and scar reduction therapeutics Part I. The molecular basis of scar formation. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2012;66(1):1-10; quiz 1-2.
29. Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, Longaker MT. Wound repair and regeneration. *Nature*. 2008;453(7193):314-21.
30. DiPietro LA, Polverini PJ. Role of the macrophage in the positive and negative regulation of wound neovascularization. *Behring Institute Mitteilungen*. 1993(92):238-47.
31. Bullard KM, Longaker MT, Lorenz HP. Fetal wound healing: current biology. *World journal of surgery*. 2003;27(1):54-61.
32. Redd MJ, Cooper L, Wood W, Stramer B, Martin P. Wound healing and inflammation: embryos reveal the way to perfect repair. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences*. 2004;359(1445):777-84.
33. Bauer SM, Bauer RJ, Velazquez OC. Angiogenesis, vasculogenesis, and induction of healing in chronic wounds. *Vascular and endovascular surgery*. 2005;39(4):293-306.
34. Endrich B, Menger MD. [Regeneration of the microcirculation during wound healing?]. *Der Unfallchirurg*. 2000;103(11):1006-8.

35. Strodbeck F. Physiology of wound healing. *Newborn and Infant Nursing Reviews*. 2001;1(1):43-52.
36. Madden JW, Peacock EEJ. Studies on the Biology of Collagen During Wound Healing: III. Dynamic Metabolism of Scar Collagen and Remodeling of Dermal Wounds. *Annals of surgery*. 1971;174(3):511-20.
37. Hosemann W, Wigand ME, Gode U, Langer F, Dunker I. Normal wound healing of the paranasal sinuses: clinical and experimental investigations. *European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*. 1991;248(7):390-4.
38. Inayama Y, Hook GE, Brody AR, Cameron GS, Jetten AM, Gilmore LB, et al. The differentiation potential of tracheal basal cells. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*. 1988;58(6):706-17.
39. Krafts KP. Tissue repair. *Organogenesis*. 2010;6(4):225-33.
40. Barker TH. The role of ECM proteins and protein fragments in guiding cell behavior in regenerative medicine. *Biomaterials*. 2011;32(18):4211-4.
41. Eckes B, Nischt R, Krieg T. Cell-matrix interactions in dermal repair and scarring. *Fibrogenesis & tissue repair*. 2010;3:4.
42. Hinz B. Formation and function of the myofibroblast during tissue repair. *The Journal of investigative dermatology*. 2007;127(3):526-37.
43. Greenhalgh DG. The role of apoptosis in wound healing. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 1998;30(9):1019-30.
44. Gurtner GC, Evans GR. Advances in head and neck reconstruction. *Plastic and reconstructive surgery*. 2000;106(3):672-82; quiz 83.
45. Profyris C, Tziotziou C, Do Vale I. Cutaneous scarring: Pathophysiology, molecular mechanisms, and scar reduction therapeutics: Part I. The molecular basis of scar formation. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2012;66(1):1-10.
46. Young EG, Wentworth HP, Hawkins WW. THE ABSORPTION AND EXCRETION OF ALLANTOIN IN MAMMALS. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1944;81(1):1-9.
47. Fujiwara S, Noguchi T. Degradation of purines: only ureidoglycollate lyase out of four allantoin-degrading enzymes is present in mammals. *Biochemical Journal*. 1995;312(Pt 1):315-8.
48. Oliveira SMD, Silva JBPD, Hernandez MZ, Lima MdCAD, Galdino SL, Pitta IdR. Estrutura, reatividade e propriedades biológicas de hidantoínas. *Química Nova*. 2008;31:614-22.
49. Saito ML, Oliveira Fd. Confrei: virtudes e problemas. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 1986;1:74-85.
50. Araujo LU, Grabe-Guimaraes A, Mosqueira VC, Carneiro CM, Silva-Barcellos NM. Profile of wound healing process induced by allantoin. *Acta cirurgica brasileira / Sociedade Brasileira para Desenvolvimento Pesquisa em Cirurgia*. 2010;25(5):460-6.
51. Bradbury AW, Murie JA, Ruckley CV. Role of the leucocyte in the pathogenesis of vascular disease. *The British journal of surgery*. 1993;80(12):1503-12.
52. Jorissen M, Bachert C. Effect of corticosteroids on wound healing after endoscopic sinus surgery. *Rhinology*. 2009;47(3):280-6.

53. Khalmuratova R, Jeon SY, Kim DW, Kim JP, Ahn SK, Park JJ, et al. Wound healing of nasal mucosa in a rat. *American journal of rhinology & allergy*. 2009;23(6):e33-7.
54. Khalmuratova R, Kim DW, Jeon S-Y. Effect of dexamethasone on wound healing of the septal mucosa in the rat. *American journal of rhinology & allergy*. 2011;25(3):e112-e6.
55. Staffieri A, Marino F, Staffieri C, Giacomelli L, D'Alessandro E, Maria Ferraro S, et al. The effects of sulfurous-arsenical-ferruginous thermal water nasal irrigation in wound healing after functional endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis: a prospective randomized study. *American Journal of Otolaryngology*. 29(4):223-9.
56. HASAN YASAN HD. THE EFFECTS OF WOUND HEALING AGENTS' APPLICATION FOLLOWING NASAL AND PARANASAL SINUS SURGERY. *KKB FORUM*. 2005;4(2).
57. Kinis V, Ozbay M, Akdag M, Alabalik U, Gul A, Yilmaz B, et al. Effects of caffeic acid phenethyl ester on wound healing of nasal mucosa in the rat: an experimental study. *Am J Otolaryngol*. 2014;35(4):482-6.
58. Kiritsy CP, Lynch AB, Lynch SE. Role of growth factors in cutaneous wound healing: a review. *Critical reviews in oral biology and medicine: an official publication of the American Association of Oral Biologists*. 1993;4(5):729-60.
59. Rappolee DA, Patel Y, Jacobson K. Expression of fibroblast growth factor receptors in peri-implantation mouse embryos. *Molecular reproduction and development*. 1998;51(3):254-64.
60. Witte MB, Barbul A. General principles of wound healing. *The Surgical clinics of North America*. 1997;77(3):509-28.
61. Beule AG, Scharf C, Biebler KE, Gopferich A, Steinmeier E, Wolf E, et al. Effects of topically applied dexamethasone on mucosal wound healing using a drug-releasing stent. *The Laryngoscope*. 2008;118(11):2073-7.
62. Durmus M, Karaaslan E, Ozturk E, Gulec M, Iraz M, Edali N, et al. The effects of single-dose dexamethasone on wound healing in rats. *Anesthesia and analgesia*. 2003;97(5):1377-80.
63. Ozer M, Parlakpinar H, Cigremis Y, Ucar M, Vardi N, Acet A. Ischemia-reperfusion leads to depletion of glutathione content and augmentation of malondialdehyde production in the rat heart from overproduction of oxidants: Can caffeic acid phenethyl ester (CAPE) protect the heart? *Mol Cell Biochem*. 2005;273(1-2):169-75.
64. Sud'ina GF, Mirzoeva OK, Pushkareva MA, Korshunova GA, Sumbatyan NV, Varfolomeev SD. Caffeic acid phenethyl ester as a lipoxygenase inhibitor with antioxidant properties. *FEBS letters*. 329(1):21-4.
65. Fadillioglu E, Oztas E, Erdogan H, Yagmurca M, Sogut S, Ucar M, et al. Protective effects of caffeic acid phenethyl ester on doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats. *Journal of Applied Toxicology*. 2004;24(1):47-52.
66. Gokalp O, Uz E, Cicek E, Yilmaz HR, Ozer M, Altunbas A, et al. Ameliorating role of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) against isoniazid-induced oxidative damage in red blood cells. *Mol Cell Biochem*. 2006;290(1-2):55-9.
67. Song J-J, Kwon SK, Cho CG, Park S-W. The effect of caffeic acid phenethyl ester on the prevention of experimentally induced myringosclerosis. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 71(8):1287-91.

68. Klaassen AB, Kuijpers W. The secretory activity of rat nasal glands and the effect of cholinergic drugs. *Cell and tissue research*. 1986;243(3):655-9.
69. Lindberg S. Morphological and Functional Studies of the Mucociliary System during Infections in the Upper Airways. *Acta Oto-laryngologica*. 1994;114(s515):22-5.
70. Afzelius BA, Gargani G, Romano C. Abnormal length of cilia as a possible cause of defective mucociliary clearance. *European journal of respiratory diseases*. 1985;66(3):173-80.
71. Jeong GN, Jo GJ, Jo UB, Yu IJ. Effects of repeated welding fumes exposure on the histological structure and mucins of nasal respiratory mucosa in rats. *Toxicology Letters*. 2006;167(1):19-26.
72. Ortuğ C. Scanning electron microscopic findings in respiratory nasal mucosa following cigarette smoke exposure in rats. *Annals of Anatomy - Anatomischer Anzeiger*. 2003;185(3):207-10.
73. Smirnova MG, Guo L, Birchall JP, Pearson JP. LPS up-regulates mucin and cytokine mRNA expression and stimulates mucin and cytokine secretion in goblet cells. *Cellular Immunology*. 2003;221(1):42-9.
74. Athanasiadis T, Beule AG, Robinson BH, Robinson SR, Shi Z, Wormald P-J. Effects of a Novel Chitosan Gel on Mucosal Wound Healing Following Endoscopic Sinus Surgery in a Sheep Model of Chronic Rhinosinusitis. *The Laryngoscope*. 2008;118(6):1088-94.
75. Kang IG, Yoon BK, Jung JH, Cha HE, Kim ST. The effect of high-dose topical corticosteroid therapy on prevention of recurrent nasal polyps after revision endoscopic sinus surgery. *American journal of rhinology*. 2008;22(5):497-501.
76. Rowe-Jones JM, Medcalf M, Durham SR, Richards DH, Mackay IS. Functional endoscopic sinus surgery: 5 year follow up and results of a prospective, randomised, stratified, double-blind, placebo controlled study of postoperative fluticasone propionate aqueous nasal spray. *Rhinology*. 2005;43(1):2-10.
77. Wright ED, Agrawal S. Impact of perioperative systemic steroids on surgical outcomes in patients with chronic rhinosinusitis with polyposis: evaluation with the novel Perioperative Sinus Endoscopy (POSE) scoring system. *The Laryngoscope*. 2007;117(11 Pt 2 Suppl 115):1-28.
78. Ramadan HH. Corticosteroid therapy during endoscopic sinus surgery in children: is there a need for a second look? *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 2001;127(2):188-92.