

T.C.

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**ANKAFERD KANAMA DURDURUCU'NUN EPİSTAKSİS
KONTROLÜ ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

(Deneysel Çalışma)

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet KELLEŞ

KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. M.Tayyar KALCIOĞLU

MALATYA – 2010

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**ANKAFERD KANAMA DURDURUCU'NUN EPİSTAKSİS KONTROLÜ
ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**
(Deneysel Çalışma)

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet KELLEŞ
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Doç.Dr.M. Tayyar KALCIOĞLU

**Bu tez, İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
2010/90 proje numarası ile desteklenmiştir.**

TEŞEKKÜR

İnönü Üniversitesi Tıp Fakóltesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'nda ihtisas eğitimim süresince büyük emek, sabır ve katkılarından dolayı başta Anabilim Dalı Başkanı'mız sayın hocam Prof. Dr. Erol SELİMOĞLU'na, tezim boyunca emeklerini esirgemeyen tez hocam sayın Doç. Dr. M. Tayyar KALCIOĞLU'na, sayın hocam Prof. Dr. Ahmet KIZILAY'a, sayın hocam Doç. Dr. Tamer ERDEM'e, sayın hocam Yrd. Doç. Dr. Mustafa AKARÇAY'a, sayın hocam Yrd. Doç. Dr. Tuba BAYINDIR'a ve Şu an bölümümüzden ayrılmıő olan sayın hocam Prof. Dr. Orhan ÖZTURAN'a, sayın hocam Prof. Dr. M. Cem MİMAN'a, sayın hocam Doç. Dr. Z. Yezdan FIRAT'a, sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca tez çalışmam sırasında değerli katkılarından dolayı sayın Prof. Dr. Saim YOLOĐLU'na, sayın Doç. Dr. Mustafa IRAZ'a, ve Yrd. Doç. Dr. Emine ŐAMDANCI'ya teşekkürlerimi sunarım. Asistanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, servis, poliklinik ve ameliyathane ekibine sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarım esnasında editörlüğünü yaptıkları kitap ve dergilerdeki Şekil ve tablolarından yararlanmama izin veren sayın Prof. Dr. Mehmet ÖMÜR'e ve sayın Prof. Dr. Yaőar ÜNLÜ'ye teşekkürü bir borç bilirim.

Ayrıca yaşamım boyunca sevgi ve desteklerini benden esirgemeyen aileme sonsuz sevgilerimi sunarım ve eğitim hayatım boyunca hiçbir maddi ve manevi desteğini benden esirgemeyen sevgili amcamı rahmetle anıyorum.

Dr.Mehmet KELLEŞ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
KISALTMALAR DİZİNİ	III
TABLO VE GRAFİK DİZİNİ	V
ŞEKİL VE RESİM DİZİNİ	VI
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
2.1.BURUN	3
2.1.1. Burun Anatomisi.....	3
2.1.2. Burun Histolojisi.....	14
2.1.3. Burun Fizyolojisi.....	15
2.2. EPİSTAKSİS	17
2.2.1. Epidemiyoloji	17
2.2.2. Etiyoloji	17
2.2.3. Tedavi.....	24
2.2.4. Kanama Durdurucu Bazı Ajanlar	35
MATERYAL METOD	39
3.1. İstatiksel Analiz	43
BULGULAR	44
TARTIŞMA	52
SONUÇ VE ÖNERİLER	58
ÖZET	60
SUMMARY	62
KAYNAKLAR	64

KISALTMALAR DİZİNİ

ABS : Ankaferd Blood Stopper

AKE: Arteria Karotis Eksterna

AKİ: Arteria Karotis İnterna

AL: 0,0125 mg/ml Adrenalin+20 mg/ml Lidokain

ark : Arkadaşları

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

BT: Bilgisayarlı Tomografi

°C: Santigrat derece

cc : Cubic Centimeter (=ml)

cm: Santimetre

cm²: Santimetrekare

dk: Dakika

ESC: Endoskopik Sinüs Cerrahisi

HE: Hematoksilen Eozin

HHT: Herediter Hemorajik Telenjektazi

İMA: İnternal Maksiller Arter

JF : Jelatin Foam

KBB : Kulak Burun Boğaz

KDS: Kanama Durma Süresi

mg: Miligram

ml: Mililitre

mm³: Milimetreküp

NSAİİ : Non Steroid Antienflamatuvar İlaçlar

PTAH: Phosphotungstic Acid Hematoxylin

SE: Standart Hata

SF: Serum Fizyolojik

SMAS : Süperfisyal Muskuloaponörotik Sistem

sn: Saniye

TŞS: Toksik Şok Sendromu

ÜSYE : Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu

\bar{X} : Ortalama

TABLO DİZİNİ

Tablo 1: Epistaksisin lokal nedenleri

Tablo 2: Epistaksisin sistemik nedenleri

Tablo3: Epistaksisli hastaya klinik yaklaşımda basamaklar

Tablo 4: Tüm gruplardaki tavşanların kanama durma süreleri

GRAFİK DİZİNİ

Grafik 1: Kanama durma süresinin tüm gruplara göre grafiği

ŞEKİL DİZİNİ

- Şekil 1:** Eksternal burun anatomisi
- Şekil 2:** Burun kıkırdakları
- Şekil 3:** Burun lobül yapısı
- Şekil 4:** Burun dış yapısının damarları
- Şekil 5:** Nazal septum
- Şekil 6:** Lateral nazal duvar
- Şekil 7:** Lateral nazal duvar
- Şekil 8:** Burun septumunun arterleri
- Şekil 9:** Burun lateral duvarlarının arterleri

RESİM DİZİNİ

- Resim 1:** Epistaksis tedavisinde kullanılan bazı kanama durdurucu tampon ve materyaller
- Resim 2:** Araştırmamızda kullanılan Yeni Zellanda tavşanı görüntüsü
- Resim 3:** Septum mukozası insizyonu sonrası oluşan kanamanın görüntüsü
- Resim 4:** Kanama bölgesine uygulanan 1x1 cm'lik pamuk ve jelatin foam
- Resim 5:** Numaralandırılmış spesmen kapları
- Resim 6:** Düzenli görünümdeki kesi hattı HE X400 (serum fizyolojik)
- Resim 7:** Anlamlı bir patoloji görülmeyen kesi hattı HE X400 (adrenalin+lidokain)
- Resim 8:** Düzenli görünümdeki kesi hattı HE X400 (jelatin foam)
- Resim 9:** Kesi hattında eozinofilik amorf madde HE X400 (Ankaferd Blood Stopper)
- Resim 10:** Fibrinojen kontrol (fibrinin ince fibriler mavi boyanması PTAH X400)
- Resim 11:** Düzenli görünümdeki kesi hattı PTAH X400 (serum fizyolojik)
- Resim 12:** Anlamlı bir patoloji görülmeyen kesi hattı PTAH X400 (adrenalin+ lidokain)
- Resim 13:** Düzenli görünümdeki kesi hattı PTAH X400 (jelatin foam)
- Resim 14:** Kesi hattındaki amorf made PTAH X400 (Ankaferd Blood Stoper)

GİRİŞ

Burun kanaması anlamına gelen epistaksis, birçoğumuzun hayatında en az bir defa karşılaştığı ve bir kulak burun boğaz (KBB) hekiminin sık karşılaştığı acil durumlardan biridir. Hastaların çoğunda epistaksis epizotları hafif olup kendiliğinden durmakta veya basit müdahale ile kolaylıkla tedavi edilebilmektedir (1). Bununla beraber, küçük bir grup hastada ise inatçı ve tekrarlayan kanamalar görülebilmekte ve bir kısmında aspirasyon, hipotansiyon, hipoksi ve bunun sonucunda gelişebilecek myokard enfarktüsü gibi ciddi ve ölümcül olabilecek kalp-damar sistemi komplikasyonları gibi hayatı tehdit eden boyutlara ulaşabilmektedir (2,3).

Epistaksis her yaşta görülebilir fakat 10 yaşından küçük ve 50 yaşından büyüklerde daha sık görülür. Erkeklerde kadınlara göre daha fazla izlenir (4). Toplumun yaklaşık %60'ının hayatında en az bir defa burun kanaması geçirdiği ve bunların da %10'unun tıbbi müdahaleye ihtiyaç duyduğu bildirilmiştir (4,5).

Epistaksisi durdurmak için birçok yöntem veya teknik tarif edilmiştir. Tedavi yöntemleri tıbbi ve cerrahi olmak üzere iki başlık altında toplanabilir. Elektrokoter veya gümüş nitrat ile koterizasyon, gazlı bez, emilen hemostatik tamponlar, pamuğa emdirilmiş vazokonstriktör ajanlar veya balon gibi yöntemlerle kanamayı durdurmak tıbbi seçenekler arasındadır. Embolizasyon, kriyocerrahi, septoplasti veya arter bağlanması gibi yöntemlerle kanamayı durdurmak ise cerrahi girişimler arasında yer alır.

Epistaksis ile ilgili bütün bu tedavi yöntemlerinin amacı; kanamayı durdurmak, komplikasyon oranını ve tedavi maliyetini düşürmektir. Hemostazın erken sağlanması hastanın konforu, hastanede kalış süresi, komplikasyonlarının önlenmesi ve tedavisinin maliyeti açısından önemlidir. Bu amaçla kullanılacak hemostatik yöntem; kolay ve lokal uygulanabilen, kolay temin edilebilen, etkinliği yüksek ve ucuz olmalıdır.

Ankaferd Blood Stopper® (ABS) (Ankaferd Sağlık Ürünleri, A.Ş. İstanbul, Türkiye) 5 farklı bitki ekstresi karışımından oluşturulmuş hemostatik bir ajandır (6). ABS kanama kontrolü amacıyla son zamanlarda gündeme girmiş olup kullanım potansiyelinin yüksek olduğu görülmektedir. ABS ile ilgili literatürde 23 bilimsel yayın mevcuttur. Bu yayınlardan bir tanesi burun kanaması ile ilgili vaka bildirimidir. Dolayısı ile ABS nin burun kanaması üzerine etkisi konusunda yapılmış sistematik bir çalışma yoktur.

Biz bu çalışmada; Tavşanlar üzerinde deneysel bir epistaksis modeli oluşturup, ABS'nin epistaksis kontrolü üzerindeki etkisini değerlendirmeyi ve kanama durdurucu etkisini diğer rutin kullanılan jelatin foam (JF), 0.0125 mg/ml adrenalin + 20 mg/ml lidokain (AL) kombinasyonlu ajan ve kontrol grubu olarak da serum fizyolojik (SF) ile karşılaştırmayı ve daha sonra alınacak biyopsi materyallerinin histopatolojik incelenmesi ile de dokuda oluşabilecek değişikliklerin saptanmasını amaçladık.

GENEL BİLGİLER

2.1. Burun

2.1.1. Burun Anatomisi

Burun, solunum sisteminin en üst kısmını oluşturur. Yüzün orta hattında, kraniyal ve oral kavite arasında bulunması ile birlikte fonksiyonel ve estetik özellik taşıyan bir organdır. Eksternal ve internal olmak üzere iki bölümde incelenir (7-9).

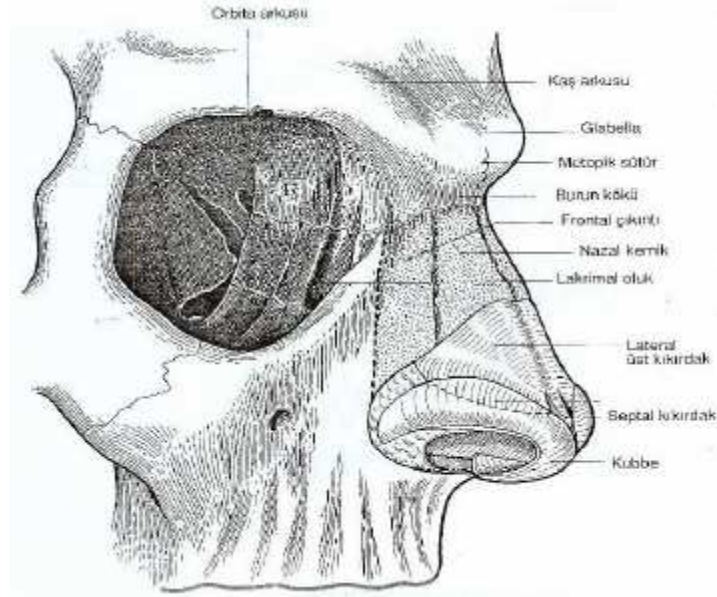
A-Eksternal burun anatomisi

Üçgen şeklindeki eksternal burun kemik ve kıkırdak çatıdan oluşur. Nazal piramidin kaudal kısmını kıkırdak, sefalik kısmını kemik yapılar oluşturur (10). Bu kıkırdak ve kemik çatıyı; kaslar, SMAS (Süperfisyal Muskuloaponörotik Sistem) ve cilt örter. Üçgen nazal piramidin tepesi burun köküne (radix), tabanı ise burun deliklerine (nares) uyar. Burun piramidinin iki yan duvarı, nazal kemikler ve üst lateral kartilajlar tarafından oluşturulur. İki yan duvar orta hatta birleşerek burun sırtını (dorsum) oluşturur. Burun ucu ise tip olarak adlandırılır.

Kemik piramit

Dıştan maksiler kemiğin prosesus frontalis ve frontal kemiğin prosesus maksillaris ile eklem yapan, ortada iki nazal kemikten ve tabanda maksillanın spina nazalis anteriorundan meydana gelir (Şekil 1). Kemik çatı tüm burun iskeletinin 1/3 üst kısmını oluşturur. Lateralden bakıldığında glabella ile nazal

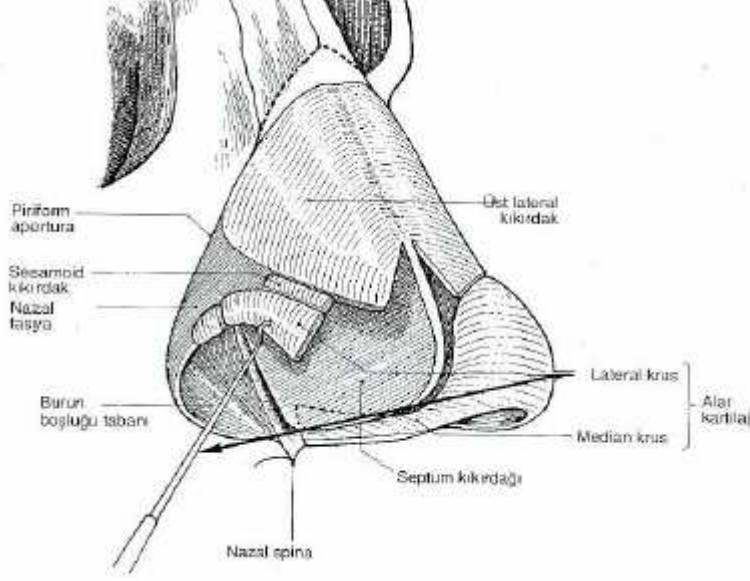
dorsum arasında kalan en konkav bölüm nazion (nazal kemiklerin üstte nazal spin ile birleştiği yer), kemik iskeletin en yüksek noktası ise rinion (nazal kemiklerin altta üst lateral kartilaj ile birleştiği yer) olarak adlandırılır (10). Nazal kemikler her iki tarafta premaksilla ile devam ederek aşağıda anterior nazal spine ulaşır ve apertura priformisi oluşturur.



Şekil 1: Eksternal burun anatomisi. (Ömür M, Dadaş B. Klinik Baş Boyun Anatomisi. Cilt 2, 1996)

Kıkırdak Çatı: Septal kartilaj, alar kartilaj, üst lateral kartilaj ve aksesuar kartilajlardan oluşmuştur. Septal kartilajın dorsal kısmı nazal dorsumun oluşmasına yardımcı olup burun tip desteğini oluşturur.

Üst lateral kartilajlar üçgen şeklinde oldukları için trianguler kartilaj olarak da adlandırılır (Şekil 2). Üçgenin tepesi priform apertür tarafında, tabanı ise septum tarafındadır. Üst lateral kartilajlar üstte nazal kemiklerin altına yaklaşık 2,7 mm kadar ilerleyerek kemik-kartilaj çatıyı oluştururlar (11). Altta ise alar kartilajların altına doğru ilerler. Medialde ise septumun üst kısmına tutunurlar.

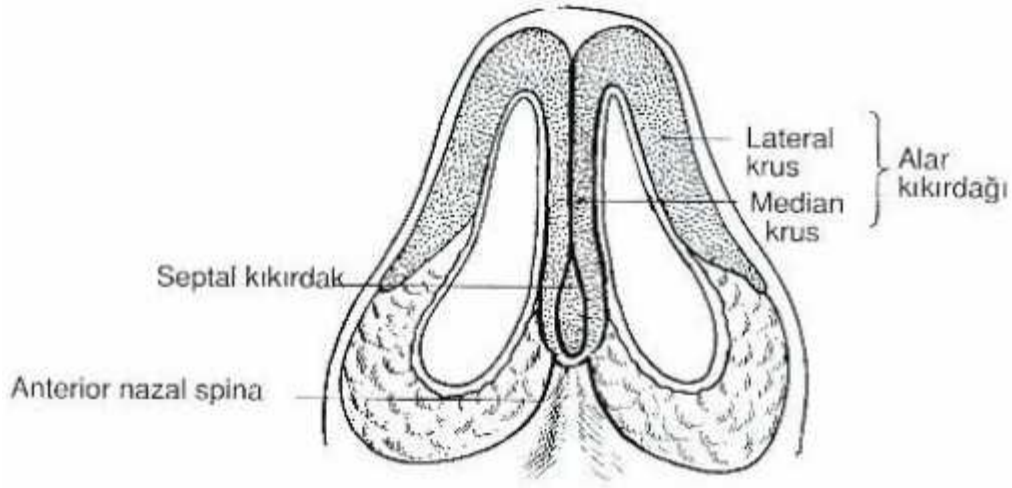


Şekil 2: Burun kıkırdakları. (Ömür M, Dadaş B. Klinik Baş Boyun Anatomisi. Birinci baskı. Cilt 2; 1996)

Alt lateral kıkırdaklar, tüm lobülün anatomik yapısını oluşturup, kabaca at nalı veya lades kemiği görünümündedirler. Alar kartilaj olarak adlandırılan bu kıkırdaklar, cerrahi uygulamada anatomik olarak medial, orta ve lateral krus olarak 3 bölüme ayrılır. Sheen tarafından medial ve lateral krus arasındaki bölge dom ve lobüler olmak üzere iki kısma ayrılmıştır (12). Lateral krus burun deliğini dıştan sınırlar ve burun kanadının iskeletini yapar. Medial krus medial yüzü karşı medial krus ile sırt sırtadır. Medial kruslar orta hatta kolimellayı oluşturur. Altta iki medial krus spina nazalis anteriora doğru ilerler. Bu arada septum kıkırdığı medial kruslar arasına doğru ilerler. Medial krus ile lateral krus arasındaki bölgeye dom bölgesi de denir. Burun uç kısmının desteği ve şekli bu kıkırdaklar tarafından sağlanır.

Aksesuar kıkırdaklar, üst lateral kıkırdaklar ile alt lateral kıkırdaklar arasında bulunup lobülün destek yapısında yer alır.

Lobül, alar kartilaj, burun kanatları, kolimella ve vestibüler bölgeyi içerip nazal piramidin mobil kısmını oluşturur (Şekil 3).



Şekil 3: Burun lobül yapısı. (Ömür M, Dadaş B. Klinik Baş Boyun Anatomisi. Birinci baskı. 1996)

Burun cilt ve ciltaltı yapısı

Burun derisi ile iskeleti arasında yer alan yumuşak doku içinde yüzün tamamını saran SMAS bulunmaktadır (7,11,13). SMAS, yüzün mimik kasları ve platisma ile bağlantı içerisindedir. Yüzeyden derine ilerlendiğinde en üstte süperfisyal yağ tabakası karşımıza çıkar. Yağ doku içerisinde subdermal vasküler ağda sonlanan kan damarları yer alır. İkinci tabaka burun kaslarını saran fibromüsküler tabakadır. Üçüncü tabakayı ise derin gevşek areolar yağ dokusunun oluşturduğu derin yağ tabakası yapar. Bu yağ doku tabakası majör süperfisyal damarları ve sinirleri içerir. Dördüncü ve son tabakayı ise periost ve perikondrium oluşturur.

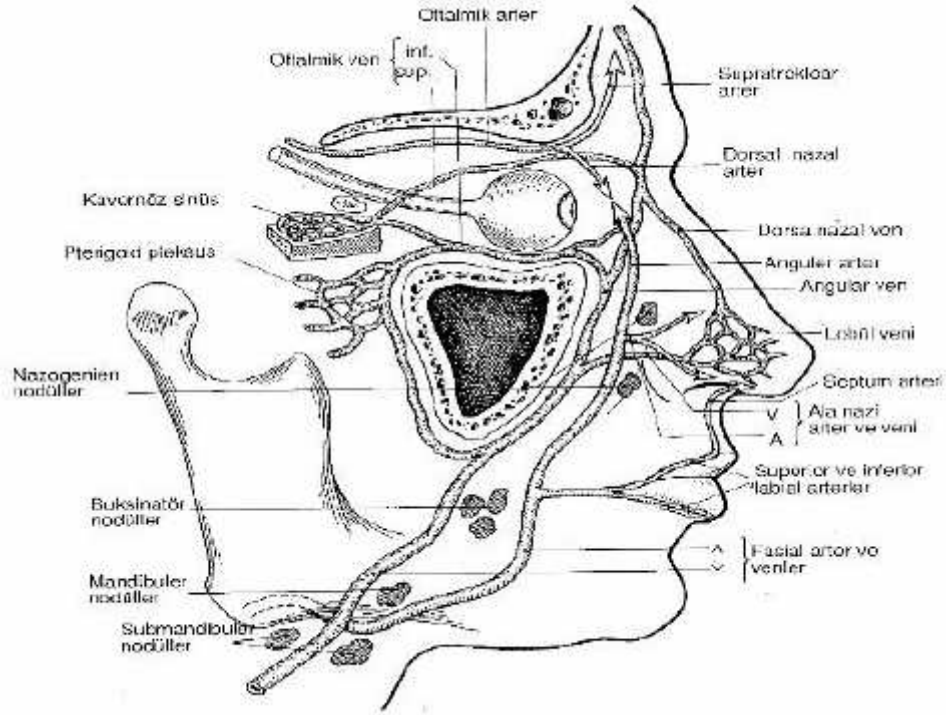
Burun cildi, kemik çatı üzerinde ince, kartilaj çatı üzerinde ise kalındır. Burun cildi naresten içeriye yaklaşık 1-1,5 cm kadar ilerler. Anterior nareste deri ile örtülü bu kısım vestibül olarak adlandırılır.

Eksternal burnun kanlanması

Burun dış yapısının beslenmesi, arteria karotis eksterna (AKE) ve arteria karotis interna (AKİ)'nin dallarından oluşur (Şekil 4). AKE'nin a. fasiyalis dalı, a. labialis süperior dalını verdikten sonra a. angularis olarak adlandırılır. A. angularis lateral nazal dalları ile burun yanları ve dorsumu besler. AKİ'nin dalı olan a. oftalmika ise a. dorsalis nasi uç dalı ile burnu besler.

Venleri, v. fasiyalis aracılığı ile v. jugularis internaya bağlanır (10).

Lenfatik drenajı ise submandibuler lenf nodlarına dökülür.



Şekil 4: Burun dış yapısının damarları. (Ömür M, Dadaş B. Klinik Baş Boyun Anatomisi. Birinci baskı. Cilt 2; 1996)

Eksternal burnun inervasyonu

Eksternal burun yapısının duyuşal inervasyonu, n. trigeminusun oftalmik ve maksiler dalları ile sağlanır. Maksiler sinirin infraorbital dalı burun yan duvarı alt kısmını inerve ederken, oftalmik sinirin infatroklear ve supratroklear dalları dorsum, radiks ve burun yan duvarı üst kısmını inerve eder. Anterior etmoid sinirin eksternal dalı ise burun sırtı ve burun ucunun inervasyonunu sağlar. Burun kaslarının motor inervasyonunu ise n. fasiyalis gerçekleştirir (14).

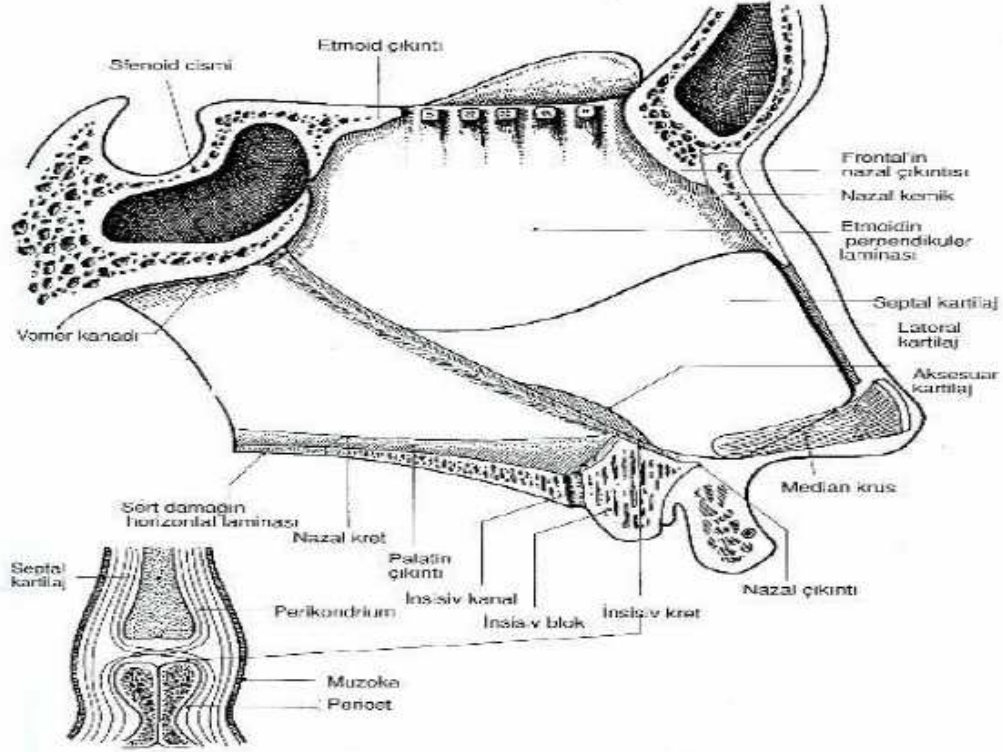
İnternal burnun anatomisi (nazal kavite)

Nazal kavite, önde nostrillerden arkada koanalara kadar uzanan, orta hatta nazal septumla sol ve sağ olmak üzere iki kısma ayrılan, düzensiz konturlu, tüp şeklinde bir yapıdır.

Medialde nazal septum, lateralde lateral nazal duvar, üst ve alt duvar tarafından oluşturulur.

Nazal Septum

Septumun yapısına septal (kuadranguler) kartilaj, vomer, etmoid kemiğin lamina perpendikularisi, maksiler ve palatin kemiklerin oluşturduğu krista katılır (Şekil 5).



Şekil 5: Nazal septum. (Ömür M, Dadaş B. Klinik Baş Boyun Anatomisi. Birinci baskı. Cilt 2; 1996)

Nazal septum burun boşluğunu sadece iki bölüme ayırmakla kalmaz, aynı zamanda şekil ve destek fonksiyonu yanında hava akımının düzenlenmesinde de rol alır.

Nazal septum membranöz, kıkırdak ve kemik bölümlerden oluşan bir yapıdır.

Membranöz septum

Nazal septumun en kaudal kısmıdır. Septal kartilaj ile alar kartilajların medial krusları ve kolimela arasında yer alır. Bu kısımda kıkırdak ve kemik yapı bulunmaz. Hareketli olmasıyla beraber lobül ve burun ucunun eğilebilirlik ve esnekliğini sağlayan önemli bir yapıdır.

Kıkırdak septum

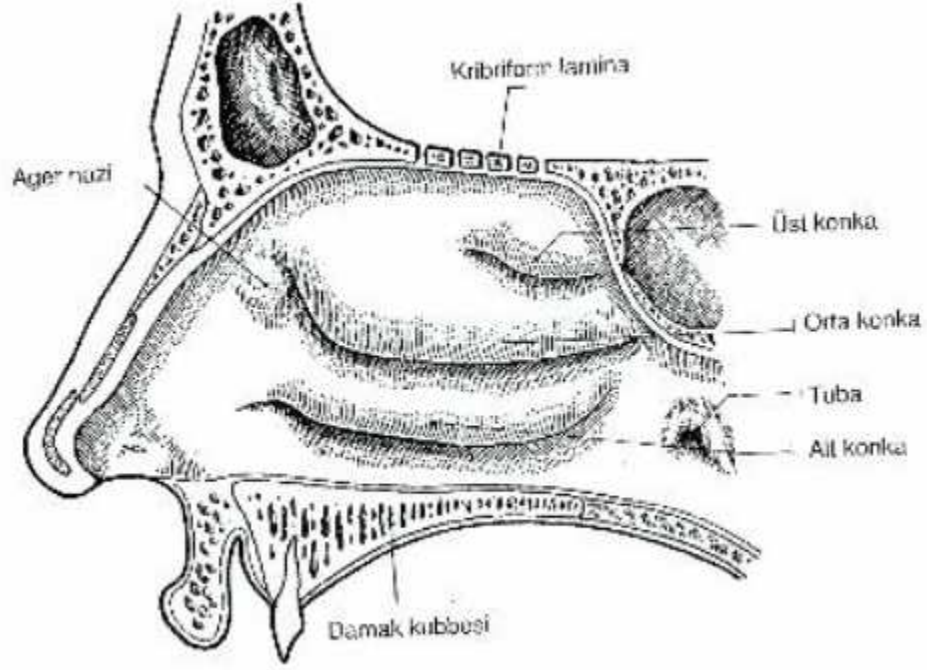
Septal (kuadranguler) kıkırdak, düzensiz dörtgen şeklinde ve değişen boyutta yassı bir kıkırdaktır. Önde membranöz septumdan arkada vomer ve etmoid kemiğin lamina perpendikularisine kadar uzanır. Septal kıkırdak, rhinion'dan (dorsumdaki kemik-kıkırdak bileşke) supratipteki lobülün sefalik kısmına kadar olan nazal dorsuma destek ve şekil verir (15). Süperior da üst lateral kıkırdakla devamlılık gösterirken, inferior da bu yapıların birbirinden ayrıldığı izlenir. İnferior da septal kartilaj, maksillanın nazal krestine fibröz bağlarla sıkıca bağlanır, posterosüperior da ise nazal kemiklerin altına doğru ilerleyip bu bölgede nazal kemiklere sıkı bir şekilde tutunur. Septal kartilajın süperior ve inferior kısmı kalın, anterior ve santral bölümü ise incedir (16).

Kemik septum

Etmoid kemiğin perpendiküler laminası ve vomerden meydana gelir. Vomer ön üstte etmoid kemiğin perpendiküler laminası, önde septal kıkırdak ve arkada sfenoid krestini ile bağlantılıdır. Burun tabanında izlenen ve maksiller ile palatin kemiklerden yükselen kemik çıkıntı nazal krest olarak adlandırılır. Vomer öne ve aşağı doğru nazal kreste uzanarak maksillar kemiğin premaksiller kısmı ile birleşir. Premaksillanın en ön kısmı nazal spin olarak adlandırılır ve septal kıkırdığın alt sınırda yapışma noktasını oluşturur (15). Kemik septumun arka duvarı, arkada koananın medial duvarını yapar.

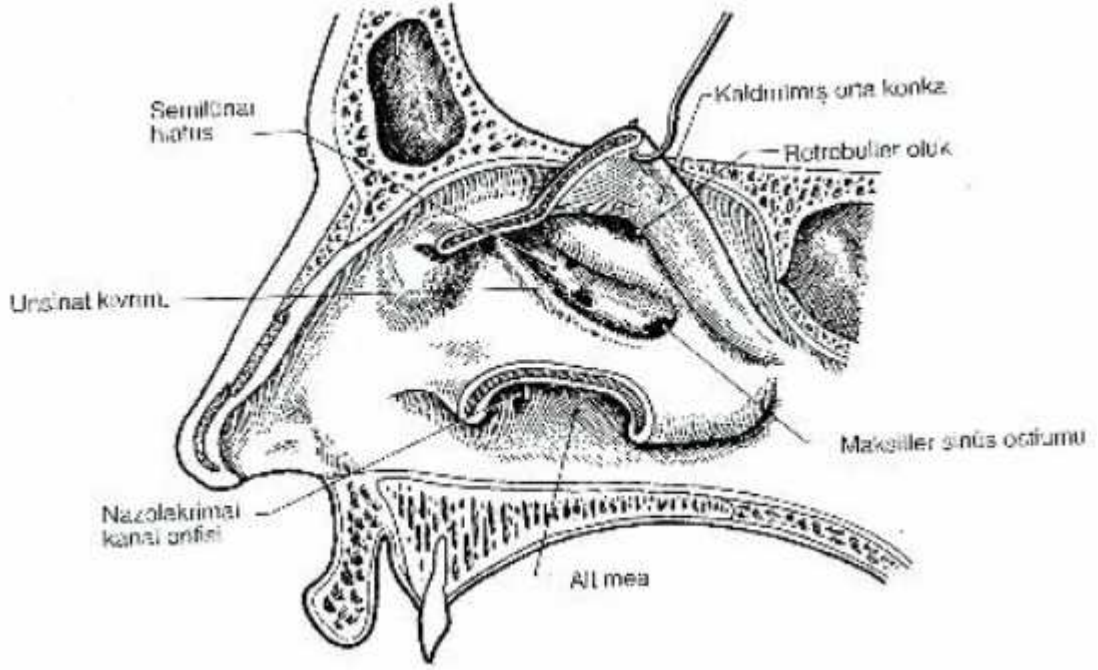
Lateral nazal duvar

Kemik, kartilaj ve membranöz kısımdan meydana gelir. Lateral duvarın medial yüzü genelde burun boşluğuna çıkıntı yapan 3 adet konkadan oluşmuştur. Yaklaşık olarak %50 oranında ise konka suprema olarak adlandırılan 4. konka da bulunabilir (Şekil 6) (17). Konkaların alt ve dış tarafında bulunan boşluklar meatus olarak adlandırılır. Üst, orta ve alt olmak üzere 3 adet meatus bulunur.



Şekil 6: Lateral nazal duvar. (Ömür M, Dadaş B. Klinik Baş Boyun Anatomisi. Birinci baskı. Cilt 2; 1996)

Alt konka konkaların en büyüğüdür. Kemiği diğer burun yapılarından bağımsız bir kemiktir. Palatin, etmoid ve lakrimal kemikle eklem yapar. Submukozal bölgede geniş bir kavernöz pleksusa sahiptir. Bu kavernöz pleksus otonomik sistem tarafından kontrol edilir. Alt konka nazal rezistansın kontrolünde büyük paya sahiptir. Alt meatus alt konkanın lateralindeki boşluktur. Bu meatusa nazolakrimal kanal açılır (Şekil 7).



Şekil 7: Lateral nazal duvar. (Ömür M, Dadaş B. Klinik Baş Boyun anatomisi. Birinci baskı. Cilt 2; 1996)

Orta konka ve orta meatus, etmoid kemiğin bir bölümüdür. Alt ve orta konka arasındaki boşluğa orta meatus denir. Orta meatusa maksiller sinüs, frontal sinüs ve ön etmoid hücreler açılır. Orta konka çıkarıldığında görülen unsinat çıkıntı ile etmoid bülla arasındaki boşluğa hiatus semilunaris denir.

Üst konka ve üst meatus, orta konka gibi üst konka da etmoid kemiğin bir bölümüdür. Üst meatus, orta konka ile üst konka arasında yer alan boşluktur. Sfenoid sinüs ve arka etmoid hücreler buraya açılır.

Nazal valv, eksternal ve internal nazal valv olarak ikiye ayrılır. Üst lateral kartilajların kaudal ucu, septum ve burun tabanının sınırladığı alan internal nazal valv bölgesi olarak adlandırılır (18). Alt konka ucu da bu anatomik bölgenin yapısına katılır. Nazal valv açısı, üst lateral kartilaj kaudal kenarı ile septum arasındaki 10-15 derecelik açıdır (19). Nazal pasajın en dar yeri olması nedeniyle nazal hava akımının karşılaştığı en fazla direnç bu bölgededir.

Üst nazal duvar

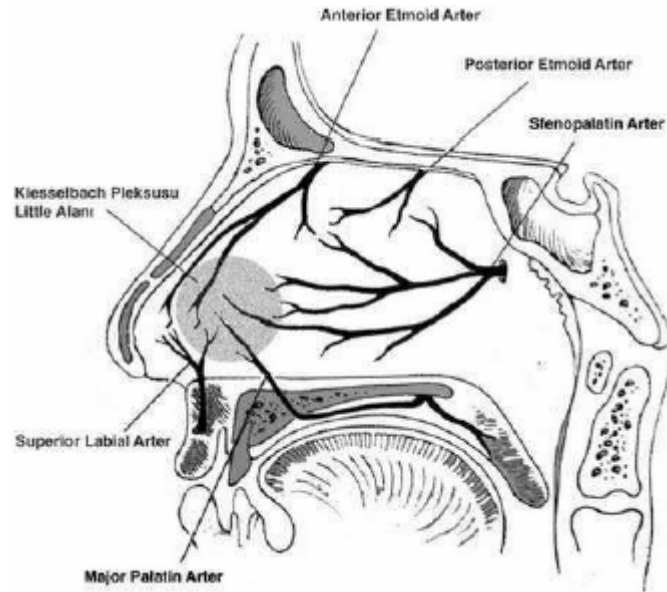
Üst nazal duvarı, ön tarafta; frontal kemiğin nazal çıkıntısı, nazal kemik, frontal sinüs tabanı oluştururken, ortada; etmoid kemiğin kribriform laminası, arkada ise sfenoid sinüs ön duvarı ve sfenoid kemiğin gövdesi meydana getirir.

Alt nazal duvar

Ön 3/4 bölümünü maksiller kemiğin palatin çıkıntısı, arka 1/4 kısmını ise palatin kemiğin horizontal çıkıntısı yapar.

İnternal burun (nazal kavite) kanlanması

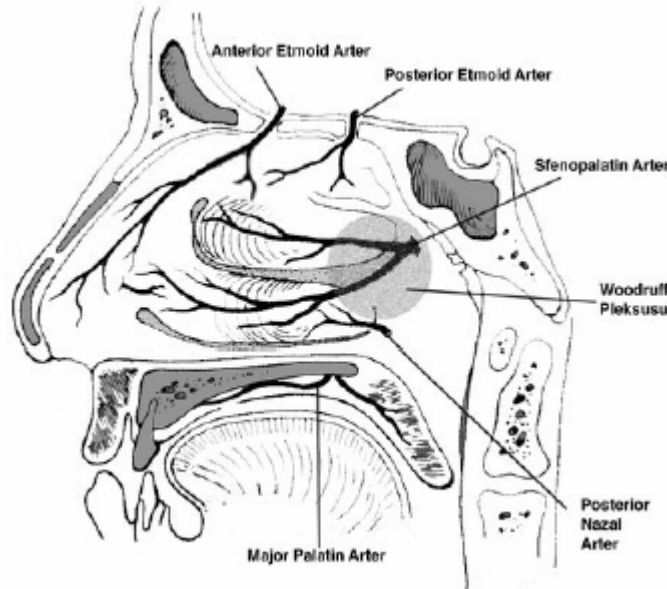
Nazal kavite internal ve eksternal karotis sistemden kanlanır. AKİ'nin oftalmik dalından ayrılan anterior ve posterior etmoid arterler regio olfaktorya'nın bir bölümü ve septumun ön-üst kısmını kanlandırır. Eksternal karotid arterin dalı olan internal maksiller arter, pterigopalatin fossada sfenopalatin dalını verir. Septumun arka-alt kısmını kanlandırır. Ön-alt kısmını ise insiziv kanaldan burna giren a. palatina major besler. Fasiyal arterin süperior labial dalı da septumun ön kısmının kanlanmasına katılır. Septumun ön kısmında yer alan Little bölgesi, arteryel kanlanması nedeniyle dikkat edilmeye değer noktalardan biridir. Bu bölgede, süperior labial arter, sfenopalatin arter ve ön etmoid arter bir ağ oluşturur. Bu ağ Kiesselbach Pleksusu olarak adlandırılır (Şekil 8) (20). Bu bölgedeki yüzeyel damarların yoğunluğu, ön burun kanamalarının sıklıkla bu bölgeden olmasına neden olur.



Şekil 8: Burun septumunun arterleri. (Ketenci İ. Burun damarsal Anatomisi. Epistaksis özel sayısı. Türkiye Klinikleri Kulak Burun Boğaz Dergisi. 2007; 3(10): 3-7.)

Ayrıca sfenopalatin arterin orta konka arka ucunda yer alan sfenopalatin forameninden çıktığı bölgede yer alan pleksusa Woodruff pleksusu adı verilir. Burada internal maksiller arterin sfenopalatin, asendan faringeal ve posterior nazal arter dalları anastomoz yapar.

Nazal konkaların kanlanması başlıca sfenopalatin arter aracılığı ile olur. Sfenopalatin arter orta konkanın horizontal kısmının arkasında yer alan sfenopalatin forameninden girerek konkalara dallar verir (16). Lateral burun duvarının üst kısmını anterior ve posterior etmoid arterler besler (Şekil 9). Nazal kaviteyi besleyen damarlar varyasyon gösterebilmektedir. Burun boşluğunun arteriyel anatomisinin bilinmesi, epistaksise müdahale açısından büyük önem taşır.



Şekil 9: Burun lateral duvarlarının arterleri. (Ketenci İ. Burun damarsal Anatomisi. Ünlü Y(editör). Epistaksis özel sayısı. Türkiye Klinikleri Kulak Burun Boğaz Dergisi. 2007; 3(10): 3-7).

Nazal kavite submukozası, iyi gelişmiş venöz pleksuslara sahiptir. Bunlar alt konka, septum arka kısmı ve inferior meatusta daha belirgindir. Bu pleksuslar birleşerek, burun lateral duvar ve septumda bulunan arterlerle aynı isimleri alarak venleri meydana getirir. Burun boşluğunun üst kısım venleri etmoid ve oftalmik ven aracılığı ile kavernoöz sinüse, arka kısım venleri sfenopalatin ven ile pterigoid venöz pleksusa, ön kısmı ise anterior fasiyal ven aracılığı ile internal ve eksternal juguler venlere dökülür.

Ön nazal septum kısmı submental ve submandibüler lenf nodlarına, arka septum bölgesi ise retrofaringeal ve üst derin juguler lenf bezlerine direne olur.

İnternal burun (nazal kavite) innervasyonu

Koku, duyuusal ve otonom olmak üzere 3 innervasyonu bulunmaktadır.

Koku duyusunu n.olfactoryus sağlar.

Duyusal innervasyonunu trigeminal sinirin maksiller ve oftalmik sinir dalları gerçekleştirir. Oftalmik sinir anterior ve posterior etmoid sinir dallarını verir. Maksiller sinir sfenopalatin dalını verir. Bu da greater palatin ve infraorbital sinir dallarını verir.

Otonom sinir sistemi, nazal muköz membranların damarsal yapılarını kontrol eder. Sempatik sinir sisteminin dalları, spinal korddaki 1. ve 2. torasik segmentlerin yan boynuz hücrelerinden köken almaktadır. Birinci ve ikinci torasik vertebra seviyesinden çıkarak sempatik zincirle birleşir. Süperior servikal ganglionda sinaps yapan lifler ilerleyerek petrozus profundus ve vidian sinirlerine gelirler. Buradan da sfenopalatin gangliona geldikten sonra gangliondan sinaps yapmadan geçip nazal kaviteye ulaşırlar. Parasempatik innervasyon ise ponsa bulunan süperior salivatuvar nukleustan başlar. Nervus intermedius ile fasiyal sinire ulaşan lifler genikulat gangliondan sinaps yapmadan ilerler. Nervus petrozus major ile devam eden dallar nervus petrozus profundus ile vidian siniri oluşturup sfenopalatin gangliona ulaşarak burada sinaps yapar. Postganglionik lifler buradan burun mukozasına dağılır.

2.1.2. Burun Histolojisi

Burun epiteli belli bölümlerde farklılıklar içermektedir. Havanın ilk girişte karşılaştığı bölge olan vestibül; sebace bezler, ter bezleri ve kıl içeren deri ile kaplıdır. Olfaktör mukoza dışındaki burun boşluğunun geriye kalan bölümü silyalı, yalancı çok katlı epitelle döşelidir. Solunum mukozası da denilen bu mukoza yüzeyden derine doğru epitelyum, lamina propria, submukozal tabaka ve periosteal tabakadan oluşur. Mukozada ayrıca mukozal salgı bezleri ve goblet hücreleri de yer alır.

Mukozanın damar ve sinir yapıları lamina proprianın altındaki submüköz tabakada yer alır. Submüköz tabaka burnun belli bölgelerinde farklı kalınlıktadır.

Submüköz tabakanın en kalın olduğu bölümü, kapasitans damarları olan venöz sinüzoidlerin yer aldığı alt konkalardır.

2.1.3. Burun Fizyolojisi

Burunun ana fonksiyonları şu şekilde sınıflandırılabilir:

- 1 - Solunum fonksiyonu
- 2 - Solunan havanın ısıtılması ve nemlendirilmesi
- 3 - Mukosiliyer fonksiyon
- 4 - Ses rezonasyonu
- 5 - Koku alma fonksiyonu

Solunum fonksiyonu

Burun, solunum havasının alt solunum yollarına ulaşmasını sağlayan pasajdır. Burun solunum sisteminin başladığı organdır. Solunan havanın İspirasyon esnasında hava, burun deliklerinden girer, yavaş nefes alma sırasında yukarı doğru yönelir ve burun tavanından aşağı doğru dönerek koanaya ulaşır. Ekspirasyon esnasında ise bunun tersi gerçekleşir. İstirahat halinde, inspirasyonda laminar, ekspirasyonda ise türbülant hava akımı söz konusudur (21). Normal solunum sırasında hava en çok orta konka bölgesinden geçer. Toplam respiratuar direncin %50 sini burun oluşturur. Bu rezistans nazal valv, alt konka ve diğer burun yapıları tarafından oluşturulur. Nazal valv nazal hava yolunun en dar kısmını oluşturur (18). Nazal kavitenin her iki pasajı, konjesyon ve dekonjesyon evrelerinin bulunduğu nazal siklus gösterirler. Bir tarafta konjesyon izlenirken diğer tarafta dekonjesyon görülür. Nazal siklus ortalama 0,5-3 saatlik periodlarda gerçekleşir. Nazal siklus esnasında toplam nazal direnç değişmediği için, çoğu kişi tarafından fark edilmemektedir.

Solunan havanın ısıtılması ve nemlendirilmesi

Burunun hava pasajı yanında akciğerleri koruma görevi de vardır. Burun, solunan havayı ısıtır, nemlendirir ve süzer. Burun mukozası damardan oldukça zengindir. Özellikle alt konkalardaki pleksuslar solunan havayı ısıtır. Burun -5 ile +55 derece arasındaki havayı farinkse kadar 31-37°C'ye çevirebilme yeteneğine sahiptir. Ayrıca seröz bezlerin sekresyonu, ekspirasyon havasındaki buhar ve

gözyaşı kanalından gelen sekresyon sayesinde solunum havası %100 nemlendirilir.

Mukosilyer fonksiyon

Burnun mukosilyer fonksiyonu, solunum sisteminin korunmasını sağlar. Goblet hücreleri ve seromüköz bezlerin oluşturduğu salgı sayesinde iki tabakalı bir örtü oluşur. Bu müköz örtü ve silyer epitel birlikte mukosilyer sistemi oluştururlar (22). Müköz örtünün üst tabakası koyu ve elastik kıvamlı olup silyumların üst kısmında yerleşim gösterir. Ayrıca jel tabakası olarak adlandırılıp buruna giren parçaları tutarak solunum sistemini korur. Alttaki tabaka ise seröz ve az kıvamlı bir tabakadır. Bu tabaka, sol tabakası olarak adlandırılıp silyumların içinde hareket edebildiği bölümü oluşturur. Müköz örtü silya hareketi ile nazofarenkse taşınır oradan da mideye gönderilir.

Burun girişindeki kıllar da solunan havadaki parçacıkları tutarak solunum sistemini koruma görevine katkıda bulunur.

Ses rezonasyonu

Sesin oluşumunda larenks rol alırken rezonansında burnun önemli fonksiyonu vardır. Burnun bu görevi bozulduğunda hiponazal ya da hipernazal konuşma tipleri ortaya çıkar. Hiponazal ses adenoid vejetasyon, burun tümörleri gibi nazal pasajdan hava geçişini engelleyen durumlarda ortaya çıkar. Hipernazal ses ise aşırı havanın nazal kaviteye geçtiği görülen velofaringeal yetmezlik gibi durumlarda görülür.

Koku alma

Burnun koku duyusu ile özdeşleşmesine rağmen koku bölgesi burnun sadece 1/3 üst bölgesini işgal eder. Burnun üst kısmındaki bipolar hücrelerin uyarılması sonucu n. olfaktoryus yoluyla koku duyusu gerçekleştirilir.

Burun üst kısmındaki olfaktör nöroepitel üst konkanın üstündeki 2-4 cm² lik bir alanda yer alır. Koku alamama haline anosmi, kokuların aşırı hissedilmesine hiperosmi, koku duyusunun azalmasına hiposmi, mevcut kokuyu yanlış algılamaya ise parosmi denir.

2.2. Epistaksis

Burun mukozası hasarı sonucunda oluşan damar patolojisi veya pıhtılaşma bozuklukları nedeniyle burun boşluğunda meydana gelen kanamalara burun kanaması veya epistaksis denir (23). En sık görülen KBB acillerinden biridir (3).

Epistaksis sonrası oluşacak komplikasyonları engellemek amacıyla hastaların acil bir şekilde değerlendirilip burun kanamalarının durdurulması gerekir. Tedavi öncelikle burun kanamasının durdurulmasına yönelik olmalı ve daha sonra kanamaya neden olan patolojinin bulunup tedavi edilmesine çalışılmalıdır (1,24).

2.2.1. Epidemiyoloji

Epistaksis, çoğumuzun hayatında en az bir defa karşılaştığı sık görülen bir durumdur. Kanama çoğunda hafif seyirli olup kolayca durur. Kanamalı olguların en fazla %10'u bu nedenle hekime başvurmakta ve bunların da yalnızca onda biri hastanelerde yatırılarak tedavi olmaktadır (3). Epistaksis 10 yaşın altında ve 50 yaşın üzerinde daha sık görülmektedir. Bebeklerde ve puberteden sonra sık rastlanmaz. Toplumun yaklaşık %10'u hayatları boyunca en az bir defa önemli burun kanaması geçirmiştir (25,26). Epistaksis çocuklarda erişkinlerden 2 kat daha fazla görülür. 0-5 yaş arasındaki çocukların %30'u, 6-10 yaş arasındakilerin %56'sı, ve 11-15 yaş arasındakilerin %64'ü hayatlarında en az bir defa epistaksis atağı geçirmiştir (26,27). Çoğu hafif olan epistaksis episodları sıklıkla çocuklarda ve adolesanlarda görülür ve tıbbi müdahale gerektirmez fakat şiddetli olup müdahale gerektiren burun kanamaları sıklıkla 50 yaş üzerindeki erişkinlerde görülür (24). Anterior epistaksis daha çok çocuklarda ve gençlerde izlenirken, posterior epistaksis daha çok aterosklerozlu veya hipertansiyonu olan yaşlı kişilerde görülmektedir (23). Burun kanaması insidansı, üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) sıklığı, kapalı ortamların ısıtılması ve nem oranı yetersizliği nedeniyle sonbahar ve kış mevsimlerinde artar (3).

2.2.2. Etiyoloji

Epistaksis çok sık görülen bir kulak burun boğaz sorunu olmakla birlikte hem hastanın kendisini hem de yakınlarını sıkıntıya sokar. Epistaksis

olgularının %80-90'ı idiyopatiktir ve bu kanamalar çoğunlukla nazal septumun ön alt kısmındaki Little bölgesinde olur (28). İlk defa gelişen hafif epistaksisli bir olguda, öykü ve fizik muayene normal ise, geniş araştırma ve incelemeye ihtiyaç yoktur. Fakat şiddetli ve tekrarlayan epistaksis öyküsü olan bir hastada, etiyolojik nedeni saptamak için ileri araştırma yapmaya ihtiyaç vardır.

Etiyolojik nedenler genellikle lokal ve sistemik olmak üzere iki temel grupta toplanır (3,29) (Tablo 1,2).

Tablo 1: Epistaksisin lokal nedenleri. (Ünlü Y. Epistaksis Etiyolojisi. Epistaksis özel sayısı. Türkiye Klinikleri Kulak Burun Boğaz Dergisi. 2007; 3(10):8-11.)

Travma

- Parmakla kurcalama
- Maksillofasiyal travma
- İyatrojenik
 - Cerrahi girişimler
 - Tıbbi uygulamalar

Yabancı cisimler**İlaçlar ve keyif verici maddeler**

- Nazal spreyleyler
- Kokain, eroin

Yapısal bozukluklar

- Septal deviasyon
- Septal perforasyon

Enflamatuvar olaylar

- Enfeksiyonlar
- Alerjik rinit
- Granülomatöz hastalıklar
 - Tüberküloz, sifiliz, sarkoidoz,
 - Wegener granülomatozu

Tümörler

- Benign tümörler
 - Anjiofibrom, anjiom, nazal polip, papillom, ensefalosel/meningosel
 - Malign tümörler
 - Epidermoid karsinom, adenokarsinom, olfaktor nöroblastom
-

Tablo 2: Epistaksisin sistemik nedenleri. (Ünlü Y. Epistaksis Etiyolojisi. Epistaksis özel sayısı. Türkiye Klinikleri Kulak Burun Boğaz Dergisi. 2007; 3(10):8-11.)

Koagülasyon bozuklukları

- Konjenital ve kazanılmış bozukluklar
- Antikoagülan ilaçlar
- Vitamin eksikliği (A,D,C,E veya K)
- Karaciğer hastalığı
- Böbrek hastalığı
- Alkol alımı
- Beslenme bozukluğu

Kardiyo-vasküler Hastalıklar

- Hereditör hemorajik telanjektazi
- Anevrizmalar
- Venöz basıncı artıran hastalıklar
 - Kalp yetmezliği,
 - Mitral stenozu,
 - Aort koarktasyonu
- Hipertansiyon

Hormonal nedenler

Çevresel etkenler

- Isı, nem, basınç

İdyopatik

a. Lokal nedenler

-Travmalar

Özellikle çocuklar ve psikiyatrik hastalar, burun kurcalama veya karıştırma yolu ile burundaki Little bölgesindeki mukozayı zedeleyerek epistaksise neden olmaktadır (1,26). Bu durum özellikle çocuklarda meydana gelen epistaksisin en sık sebebidir (2,3).

Maksillofasiyal travmalar, yüz iskelet kırıklarının dahil olduğu veya olmadığı burun ve paranasal sinüs mukozasının damarlarının hasarına yol açarak epistaksise neden olurlar (30). Sadece nazal fraktürün eşlik ettiği burun kanamaları genellikle kısa sürelidir ve iyileşme süresince tekrarlayan minör burun kanamaları görülebilir (3). Fakat ağır kraniofasiyal travmalar sonucunda şiddetli ve persistan burun kanamalarının yanında BOS (Beyin Omurilik Sıvısı) rinoresi de eşlik edebilmektedir (30).

Septum, konka ve endoskopik sinüs cerrahisi gibi cerrahi müdahalelerden sonra burun kanamaları meydana gelebilir (3,29). Bunların yanında nazotrakeal entübasyon ve nazogastrik sonda takılması gibi iyatrajenik girişimler sonrasında da epistaksis oluşabilir. Burun yoluyla oksijen verilmesi ve uyku apnesi için pozitif basınçlı havayolu tedavisinin de epistaksise neden olabileceği bildirilmiştir (23).

-Yabancı cisimler

Burundaki yabancı cisimler, özellikle çocuklarda ve mental retarde kişilerde sık izlenir (3,31,32). Bunlar mukozal laserasyon, iritasyon, inflamasyon ve granülasyon dokusu ile kanamaya yol açar (23,29).

-İlaçlar

Nazal dekonjestanlar ve steroidli spreylere burun mukozasında kuruma ve kanamaya neden olabilirler (23,26). Bu hastalarda epistaksis genellikle şiddetli değildir ve sprey kullanımının bırakılması ile kanama durur. Kokain de uzun kullanımı sonrasında mukozada iritasyon ve kanamaya sebep olur (3,33)

-Yapısal nedenler

Septal deviyasyon, burunda türbılan hava akımına neden olarak mukozada kuruluk meydana getirerek epistaksise yol açar (3,24,33). O'Reilly BJ ve ark.nın septal deviyasyonlular ve kontrol grubu arasında yaptığı bir çalışmada septal deviyasyonun epistaksisle ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (34).

Septal perforasyonlar da türbılan hava akımı oluşturarak ve kabuklanmaya neden olarak epistaksise yol açarlar (3,23). Perforasyon kenarındaki kabuklanmalar zorlanarak kaldırıldığında burun kanamalarına neden olurlar (35).

-Enflamasyon

Rinosinüzit, üst solunum yolu enflamasyonları ve alerjik rinit gibi hastalıklar mukozada hasar meydana getirerek epistaksise neden olurlar (29). Alerjik rinitin burun mukozasında ve hemostaz mekanizmasında meydana getirdiği hasarlanma ve bozukluk nedeniyle epistaksis oluşumunu kolaylaştırdığı bildirilmiştir (36).

Tüberküloz, sifiliz, Wegener granülomatozisi ve sarkoidoz burun kavitesini etkiler. Kabuklanma, pürülan akıntı ve granüler mukoza oluşturur. Bu hastalıkların bir bulgusu da epistaksistir (23).

-Tümörler

Burun ve paranasal sinüs tümörleri epistaksise neden olabilir (3,10,23,26,28,30). Juvenil anjiyofibrom erkek adolesanlarda epistaksisin nedenlerindedir (30). Papillom, nazal polip, lobüler kapiller hemanjiyom, ensefalosel ve meningosel gibi tümörler, çocuklardaki diğer epistaksis nedenleri arasında yer alır (23). Tekrarlayan epistaksislerde başka bir neden bulunmadığında bilgisayarlı tomoğrafi (BT) ve fiberoptik endoskop tümör araştırılmasında kullanılmalıdır (10).

b. Sistemik nedenler

-Pıhtılaşma bozuklukları

Minör bir travmadan sonra ciltte morarma veya küçük cerrahi girişim, diş çekimi ve minör kesi sonrası uzun süren kanamalardan sonra kanama bozukluklarından şüphelenilmelidir (33). Hemofili, trombositopeni ve Von Willebrand hastalığı gibi hastalığı olanlarda tekrarlayan burun kanmaları görülür (26). Willebrand hastalığı en sık rastlanan familyal kanama bozukluğudur. Bu hastalıktaki epistaksisler sık tekrarlar ve lokal yöntemlerle kolay kontrol altına alınamaz (33).

Hemofili A faktör VIII deki defekt nedeniyle oluşurken, Hemofili B Faktör IX eksikliğine bağlı oluşur. Bu iki hastalık parsiyel tromboplastin zamanında uzamaya yol açar (23).

Kanda $100.000/mm^3$ den az trombosit bulunmasına trombositopeni denir. Trombosit sayısı $10.000-20.000/mm^3$ arasında olduğunda spontan kanamalar görülürken, $10.000/mm^3$ den az olduğunda şiddetli kanamalar meydana gelir (3).

Bazı ilaçlar pıhtılaşma mekanizmalarına etki eder. NSAİİ (Non Steroid Antienflamatuvar İlaçlar), antikoagulanlar (warfarin) ve dipiridamol pıhtılaşma mekanizmasını etkileyerek epistaksise neden olan ilaçlardır (26,37). Bu ilaçlar araşidonik asit metabolizmasındaki siklooksijenaz yolunu inhibe ederek ve trombosit fonksiyonunu etkileyerek kanama diyatezine yol açarlar (23). Yapılan

bir çalışmada epistaksisli hastaların %75'nin başta aspirin olmak üzere diğer NSAİİ'dan birini kullanmakta olduğu bildirilmiştir (23). Yapılan bir çalışmada ise aspirin ile epistaksis arasında bir ilişki bulunurken diğer NSAİİ ile epistaksis arasında bir ilişki saptanmamıştır (38).

Hastalık, ilaç kullanımı ve yetersiz diyet sonucu beliren K vitamini eksikliği epistaksise neden olabilir (29).

Karaciğer hastalıkları Faktör VIII dışındaki pıhtılaşma faktörlerinde azalmaya yol açar ve koagülasyon bozukluğu oluşturarak epistaksise sebep olur (3).

Hemodiyalize giden kronik böbrek hastalıklarında yüksek prostasiklin seviyesi ve düşük molekül ağırlıklı heparin kullanılması nedeniyle epistaksis görülebilir (29).

Aşırı alkol kullanımı epistaksis oluşma riskini artırır. McGarry ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada; aşırı alkol tüketenlerde kontrol grubuna göre daha fazla burun kanaması görülmüştür (39). Bu bulgular alkolün kanama zamanını uzatma ve trombosit agregasyonunu azaltma etkisine bağlanmıştır (39).

-Kardiyovasküler hastalıklar

Hereditör hemorajik telenjektazi (HHT) olarak da adlandırılan Osler-Weber-Rendu hastalığı otozomal dominant bir hastalık olup insidansı 1-2/100.000 dir (30). HHT'nin en sık bulgusu epistaksistir. Damar yapısında elastik doku ve düz kas eksikliği sonucu oluşan arteriyovenöz malformasyonlar izlenir (33). Pıhtılaşma faktörleri seviyesi, trombosit sayısı ve fonksiyonları normaldir (3). Bu hastalarda spontan epistaksis görülmekte ve sümürmek gibi basit olaylarla bile burun kanaması gelişmektedir (23).

İnternal karotis arterin kavernöz segmentini ilgilendiren anevrizmalar, posterior epistaksisin nadir fakat tehlikeli bir nedenidirler (40). Tanıda BT ve magnetik rezonans oldukça yararlıdır.

Mitral stenoz, aort koarktasyonu ve kalp yetmezliği gibi hastalıklar venöz basıncı artırıp mukozal konjesyonu artırarak epistaksis oluşumuna zemin hazırlarlar.

Hipertansiyonun burun kanaması ile ilgisi olduğu bildirilse de epistaksisin görülme sıklığı ve şiddeti ile hipertansiyon arasında kesin bir bağlantı saptanmamıştır (33). Hipertansiyonun epistaksis esnasındaki anksiyeteye bağlı

olabileceği de düşünölmüştür (26). Bazı araştırmacılar ise hipertansiyonun posterior epistaksis için bir risk faktörü olduğunu ve tekrarlayan burun kanamalarına yol açabileceğini bildirmişlerdir (23). Herkner ve ark.nın (41) yaptığı bir çalışmada 213 epistaksisli hasta grubu ile kontrol grubunu karşılaştırılmasında, epistaksisli hasta grubunda kan basıncı belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Epistaksisli 33 hastada kan basıncı yüksek bulunmuş ve bunların 9 tanesinin ise hipertansif olduklarını bilmedikleri saptanmıştır. Kaygusuz ve ark. epistaksis nedeniyle tedavi edilen 68 hastayı incelemişler ve %30.9 ile hipertansiyonun, epistaksisin en sık nedeni olduğunu bildirmişlerdir (42).

Menstrüasyonla aynı zamanda görölen burun kanamalarında endometriozis düşünölmelidir (3,29). Hamilelerde de kan hacmindeki artmaya olarak epistaksis riski artar.

-Çevresel faktörler

Nem oranı epistaksis görölme sıklığını etkileyen çevresel faktörlerdendir (43). Epistaksis görölme sıklığı kış aylarında soğuk ve kuru hava nedeniyle artmaktadır (26). Bu tür kanamalar hafiftir ve genellikle kolay durur.

Yüzme ve dalma gibi aktivitelerde barotravma sonucu burun boşluğunda veya paranasal sinüslerde kanamalar oluşabilir (3). Atmosfer basıncındaki ani düşmelerden kayaklanan Caisson hastalığında da başka semptomlarla birlikte epistaksis görülebilir (23).

Bazı uçucu ve toksik kimyasal maddeler nazal mukozaya zarar vererek epistaksise yol açabilir. Wantke ve ark.nın yaptığı bir çalışmada 45 öğrencinin anatomi disseksiyon kursunda fenol ve formaldehide maruz kaldığında 2 kişide epistaksis oluştuğunu belirtmiştir (44).

-İdiyopatik epistaksisler

Epistaksisli hastaların bir bölümünde ayrıntılı incelemelere rağmen herhangi bir neden bulunamaz (10). Bunlar idiyopatik epistaksis olarak adlandırılırlar.

2.2.3. Tedavi

Epistaksisli hastaya klinik yaklaşıml

Toplumun %60'ında epistaksis izlendiği fakat yalnız %6'sının hastaneye başvurduğu bildirilmiştir (30). Bir KBB hekiminin en sık karşılaştığı acil durumlardan biridir. Bu nedenle epistaksisli bir hastaya yaklaşımı özellikle bir KBB hekimi çok iyi bilmelidir. Epistaksisli bir hastaya yaklaşım, temel hatlarıyla tablo-3'de (45) zetlenmiştir.

Tablo 3: Epistaksisli hastaya klinik yaklaşımda basamaklar. (Miman MC. Epistaksisli Hastaya Klinik Yaklaşım. Epistaksis özel sayısı. Türkiye Klinikleri Kulak Burun Boğaz Dergisi. 2007; 3(10): 48-52.)

İlk Basamak

Dik oturma

Sakinleştirme (gerekirse hafif sedasyon)

Burun sümkürtlmesi ve vazokonstriktör sprey sıkılması

Burun kanatlarına 10 dakika bası

Burun sırtına buz uygulaması

Kan basıncı ve nabız ölçümü

Yüksek kan basıncı

Antihipertansif

Düşük kan basıncı ve taşikardi

Damar yolu açılması

Kan replasmanı için kan sayımı

Anamnez alınması

Kanama diyatezi veya antikoagülan kullanımı

Trombosit sayımı, PZ, PTZ bakılması

Hemostatik ve absorbl materyallerle anterior tampon

Hipertansiyon

Hospitaliasyon

Kardiyoloji konsültasyonu

İkinci Basamak

Tanısal yaklaşımlar

Anterior rinoskopi

Etiyoloji ve predispozan faktörlerin belirlenmesi

Lokal anestezi + vazokonstriktörlü pamuk şerit konması ve bası

Aspirasyon ve kanama odağının belirlenmesi

Anterior-posterior epistaksis ayırımı

Tedavi

Anterior Epistaksis

Kanama durmuş, odak belli

Günüş nitratla koterizasyon

Kanama durmamış ama odak belli

Elektrokoterizasyon

Kanama durmamış veya odak belirsiz

Anterior tamponlama

Posterior Epistaksis

Klasik posterior + anterior tampon

Foley katater veya diğer balonlu tamponlar

Endoskopik elektrokoterizasyon

Üçüncü Basamak

İnatçı kanamalar

Arteriyel ligasyon yöntemleri

Embolizasyon

Hazırlık

Epistaksisle gelen bir hastaya müdahale için KBB koltuğu, aspirasyon sistemi ve müdahale için gerekli diğer araç gereç ve malzemeler hazır olmalıdır. KBB koltuğunun ayak ve baş kısmının ayarlanılabilmesi hastaya müdahale açısından kolaylık sağlar. Burun spekulumu, ışık kaynağı, endoskop, aspiratör ucu, pamuk şeritler, adrenalin+lidokain kombinasyonlu ampul, vazokonstriktör sprey, gümüş nitrat çubukları, anterior tampon çeşitleri, posterior tampon çeşitleri ve bayonet penset diğer gerekli malzemeler arasında yer almaktadır.

Doktorun kendini koruması için eldiven, cerrahi maske, önlük ve koruyucu gözlük gibi malzemelerin de hazır olması oldukça önemlidir (43).

Hastaya ilk yaklaşım

Aktif epistaksisli hastalar, burundan veya posterior farenksten olan bir kanama ile telaş ve endişe içerisinde doktora başvururlar. Hasta müdahale odasına alınır. Hasta yakınlarından en sakini ve durumu izah edebilecek olan yakını yanına alınır ve diğerleri müdahale odası dışına alınır. Rahatlatıcı ve sakinleştirici cümlelerle hastanın telaş ve endişe duyguları ortadan kaldırılmaya çalışılır. Hastanın yaşam bulguları değerlendirilir. Solunum ve dolaşım sisteminin değerlendirilmesi önem arz eder. Hipertansiyonu varsa kontrol altına alınmaya çalışılır. Sıvı ve kan replasmanına ihtiyaç duyuluyorsa, damar yolu açılır ve müdahaleye başlanır.

Hasta muayene koltuğuna başı dik ve öne meyilli olacak şekilde oturtulur. Bu müdahale ile hastanın kanı yutup hematemeze yol açması engellenir (26). Ayrıca baş kalp seviyesinden yüksekte tutularak vaskülarizasyon açısından zengin olan burunda kan göllenmesi engellenir (3). Hastanın üzerine önlük serilir ve kanın boşalması için hastaya iki eliyle tutacak şekilde bir kuvvet verilir. Bu işlem aynı zamanda hastanın ellerini doldurarak girişimlere müdahale etmesini de engeller.

İlk yapılması gerekenler

Vazokonstriksiyonu engellediği düşünüldüğü için öncelikle burun pasajındaki pıhtılar temizlenir (45). Bu amaçla hastaya sümkürmesi söylenir.

Soğuk su lavajı yapıldıktan sonra ağız ve boğazındaki pıhtıları küvete tükürür. Burun pasajında kalan pıhtılar aspiratörle temizlenir.

Hasta burun kanatlarına parmaklarıyla 5-20 dk. arasında baskı yapar (43). Bu işlem kanın pıhtılaşmasını sağlar. Takiben burun pasajına lidokain+adrenalin emdirilmiş pamuk şeritler yerleştirilip 10 dk. beklenir (45). Pamuk şeritler pasajdayken bası yapılması yarar sağlar. Daha sonra burun sırtı ve enseye buz uygulanarak refleks vazokonstriksiyon ile kanamanın durmasına yardımcı olabilir (23,26).

Bu sırada hastanın vital bulguları alınır. Hastanın hikayesi kendisinden veya yakınından dinlenir. Hastanın yüksek tansiyonu varsa tansiyon düşürücü ilacın verilmesi hastaya müdahaleyi kolaylaştırır. Taşikardisi ve düşük tansiyonu olan hasta hipovolemik olabilir. Damar yolu açılarak izotonik sıvı takılması daha sonra volümü düzenlemek için yapılan bir hazırlıktır (45). Bu arada tam kan sayımı ve gerekli olabilecek replasman için kan grubu tayini yapılır.

Hastanın hikayesi

Kan kaybı miktarı, rekküren olup olmadığı, ne zamandır kanadığı, hangi tarafın kanadığı, farenksten kan gelip gelmediği ve travma varlığı ilk sorulacak sorular arasında yer alır (46).

Hastanın yaşı anterior- posterior epistaksis ayırımında yarar sağlar. Çünkü anterior epistaksis daha çok gençlerde, posterior epistaksis ise yaşlılarda izlenir (45).

Hastadan veya hasta yakınından alınacak bilgiler etiyolojik ve predispozan faktörlerin saptanmasında çok yardımcı olur. Hipertansiyon hikayesinin olup olmadığı, antikoagulan ilaç kullanım öyküsü, kanama diyatezi varlığı sorgulanmalıdır. Eğer antikoagulan ilaç kullanan veya kanama diyatezi olan epistaksisli bir hastaya müdahale ediliyorsa tam kan sayımına ve kanama parametrelerine bakıp bu durumların düzeltilmesine yarar sağlayacak müdahale ve replasmanlar tedaviye eklenmelidir (45).

Tanısal yaklaşımlar

Epistaksisin anterior ve posterior olarak ayrımı tedavi aşamasında oldukça önemlidir. Hastanın burnuna bası uygularken farenksten kan gelmesi posterior epistaksis lehine bir bulgudur. Oturur pozisyonda bası uyguladıktan

sonra hasta smkrr ve anterior rinoskopi yapılır. Kanama odağı belirlenmeye çalışılır. Müdahale ederken dik ve ne meyilli oturma şekli (Trotter pozisyonu) en uygun pozisyonudur (45). Burun pasajındaki pıhtılar temizlenir. Nazal muayene yaparken septal deviyasyon, yabancı cisim, tümöral oluşumlar fark edilip tanı konulabilir. İdeal şartlarda anterior rinoskopi endoskopik muayene ile tamamlanır. Vazokonstriksiyon ve lokal anestezi amacı ile adrenalin+lidokain emdirilmiş pamuklar burun pasajına yerleştirilir. Pamuklar çıkarıldığında pamuklar üzerindeki kan lekeleri de kanama yeri hakkında fikir verir. Pamuklar çıkarıldıktan sonra burun pasajındaki incelemeler aspiratör ucu ile yapılabilir.

Anterior Epistaksis Tedavisi

Epistaksis genellikle anterior ve posterior olmak üzere ikiye ayrılır. Çoğu epistaksis olguları septum n kısmındaki arteriyel anastamozlardan zengin olan Kiesselbach's pleksusu'ndan kaynaklanır (43).

Epistaksis ile başvuran hastaya ilk yapılması gerekenler uygulanır (oturma pozisyonu, buruna baskı, soğuk uygulama, pıhtıların temizlenmesi). Daha sonra hekimin rahat çalışmasını sağlayacak lokal anestezi sağlanır. Vazokonstriksiyon ve lokal anestezinin sağlanması için lidokain (%0.5,%1,%2)+ adrenalin (1/200000), topikal kokain solüsyonu (%2 veya %4), lidokain (%5) + fenilefrin (%0.5) gibi solüsyonlarla emdirilmiş pamuk şeritler anterior nazal pasaja yerleştirilir (28). şeritler 5 dakika bekledikten sonra çıkarılır. Bu vazokonstrüktör ve anestetik ilaçlar sprey formunda da kullanılabilir. Vazokonstriksiyon nedeni ile bazen kanama durmaktadır. Dekonjestan burun spreyinin yalnız kullanılması ile epistaksislerin %65 kadarının durduğu bildirilmiştir (23).

Bu n müdahalelerle durmayan kanamalarda uygulanacak girişimler elektrokoterizasyon ya da anterior tampon yerleştirilmesidir. Duran kanamalarda ise tekrarlamaları önlemek amacı ile kimyasal koterizasyon uygulanır (33,45).

Koterizasyon

Koterizasyon kimyasal koterizasyon ve elektrokoterizasyon olarak ikiye ayrılır. Anterior nazal koterizasyon genellikle acil serviste veya klinikte uygulanırken posterior koterizasyon ameliyathane şartlarında uygulanır (33).

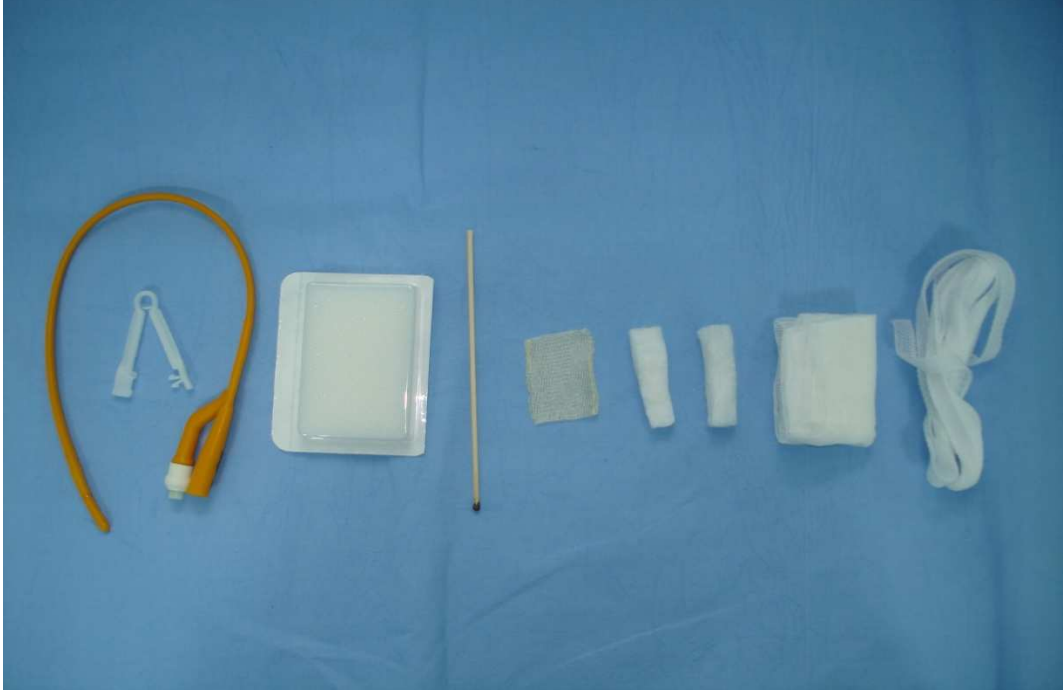
Koterizasyonla mukoza ve altındaki vasküler yapılara hasar vererek konstriksiyon ve koagülasyon sağlanarak kanama durdurulur (33).

Kimyasal koterizasyon, gümüş nitrat (%75 gümüş nitrat, %25 potasyum nitrat) çubuğu ile mukozada lokal kimyasal hasar oluşturularak yapılır (28). Bunun dışında %50 veya %75' lik trikloroasetik asit, 595'lik fenol solüsyonu ile de yapılabilmektedir (23). Kimyasal koterizasyon anterior nazal septumdan kaynaklanan küçük kanamalar için idealdir (30,33). Aktif ve bol kanamalı olgularda kimyasal koterizasyon faydalı olmaz (3). Uygulama genellikle lokal anestezi uygulandıktan sonra yapılır. Lokal anestetik enjeksiyonuna da ihtiyaç duyulabilir. Amaç kanama bölgesindeki damarların kimyasal destrüksiyonudur (45). Gümüş nitrat çubuğu kanamanın çevresinden merkezine doğru 3 mm'lik bir alana yaklaşık 4-5 saniye gri renkte bir görüntü oluşuncaya dek uygulanır (23). Daha sonra kanama noktası koterize edilir (3). En iyi sonuçlar gümüş nitratın kanama odağına uygulamadan önce çevresine uygulanarak elde edilir (30). Koterizasyon sonrası kabuklanmayı, enfeksiyonu ve kurumayı önlemek amacı ile antibiyotikli pomadlar uygulanmalı veya koterize edilen sahanın üzerine antibiyotikli pomad sürülmüş surgical veya JF yerleştirilmelidir (2,23,45) Septal perforasyon gelişme riski nedeni ile septumun her iki tarafına birden uygulanmamalıdır. Fakat iki taraflı yapılması gerekiyorsa de karşılıklı bölgelere uygulanmamasına dikkat edilmelidir (3). Gümüş nitrat dokunduğu her yeri koterize eder. Bu nedenle yüz, alar bölgelere ve diğer nazal mukozal bölgelere dokundurmamaya dikkat edilmelidir (3).

Elektrokoterizasyon aktif anterior kanaması olup kimyasal koterizasyonun etkili olmadığı durumlarda tercih edilir (45). Kimyasal koterizasyona göre daha ağırlı bir işlemdir. Bu nedenle kanama bölgesine lokal anestetik enjeksiyonu yapılır (3). Aspiratör koter kanama bölgesinin temizlenmesine de imkan sağladığından kanama bölgesi daha iyi belirlenir. Derin penetrasyon özelliği nedeniyle septum perforasyon riski daha fazladır. Bu nedenle yeterli düzeyde yapılmalıdır. Koterizasyon sonrası bölgeye, antibiyotik emdirilmiş JF yerleştirilmesi enfeksiyon riskini azaltır ve bölgedeki nemliliği sağlar (23).

Anterior tampon

Epistaksis kontrolünde koterizasyon başarısız olursa anterior tampon yerleştirmek gerekir (23,47). Çok sayıda absorbe edilebilen ve edilemeyen tampon materyalleri mevcuttur (33) (Resim 1).



Resim 1: Epistaksis tedavisinde kullanılan bazı kanama durdurucu tampon ve materyaller. Sırası ile; Foley nelaton sonda (posterior epistaksis), jelatin foam, gümüşnitrat koter, okside selüloz, pamuk şerit, gazlı bez, ekstrafor şerit.

Başlıca anterior tamponlar arasında ekstrafor tampon, vazelinli şerit tampon, gazlı bez tampon, eldiven parmağı tampon, selüloz tamponlar, köpük tamponlar ve kollojen içeren malzemelerdir (47,48).

Şeritlerin, gazlı bezlerin ve ekstrafor tamponların kayganlığının sağlanması ve enfeksiyon riskini azaltması için antibiyotikli pomadla steril olarak kullanılması önerilir. Tamponların her iki burun tabanından çatıya doğru yerleştirilmesi önerilir. Bu tamponlar, fibriler yapıları nedeniyle mikroorganizmaların tutunup üremesi için uygun ortam sağlayabilirler (49). Tampon yerleştirilen bu hastalarda toksik şok sendromu gibi nadir fakat ciddi bir komplikasyonu engellemek için sefalosporin veya antistafilokokkal penisilin kullanılmalıdır (10). Hekim ve hastanın tercihine göre değişmekle beraber bu tamponlar 24- 48 saat sonra çıkarılır.

Eldiven parmağı tampon kesilmiş eldiven parmağı içerisine sünger şerit yerleştirilerek kullanılır. Her iki pasaja yerleştirilip kolimella önünde birbirine sütüre edilerek geriye kaçması önlenir. Bu tamponlar nazal mukozaya yapışmaması, çıkarılma kolaylığı nedeniyle tercih edilebilirler (47).

Okside rejenere selüloz (Surgicel[®], Johnson&Johnson Medical, arlington, TX) ilk defa 1963 de epistaksiste kullanıldı. Daha sonra burun tamponu olarak rutin kullanılmayıp diffüz kanaması olan hastalarda hemostazı indüklemesi nedeniyle kullanılmıştır (50). Emilebilir bir materyaldir (33). Bitki kökenlidir. RapidRhino^R tampon ise karboksimetilselülozla kaplı şişirilebilen balondan oluşur. Karboksimetilselüloz trombosit agregasyonunu kolaylaştırır ve hidrokolloid bir yapıdadır (28). Burna yerleştirilmesi ve burundan çıkarılması kolay olduğundan hastaya yeteri kadar konfor sağlar (51).

Polivinilasetat (Merocel[®], Medtronic Xomed, jacksonville, FL) , polivinilalkol (Rhinocel[®], Boston medical Products, Westborough, MA) ve HydroPore[®] (InHealth Technologies) başlıca köpük tamponlardır (48). Pıhtılaşmaya olumlu katkı sağlar. Bu tamponlar sıvı ile temas ettiklerinde hacimlerinin 6, ağırlıklarının ise yaklaşık 10-20 misli sıvıyı absorbe ederler. Farklı boyut ve şekilde olurlar ve içlerinde hava akımına izin verecek tüp bulundururlar.

Kollojen içeren Gelfoam[®] (Mallinck-rodt Baker Inc, phillipsburg, NJ) domuz derisinde yer alan jelatinden üretilir (48). Trombosit agregasyonunda etkilidir (24). Kanı absorbe edip ve birkaç gün sonra eriyen bir burun tamponu materyalidir (50). Bu nedenle tekrar çıkarılmasına gerek yoktur.

FloSeal[®] (Baxter), jel yapısı içinde kollojen parçacıkları ve sığır trombinini içerir (48). Şırınga ile uygulanır.

Çoğu KBB hekimi rahat kullandığı tamponu seçer. Fakat her zaman istediği tamponu bulamama riski nedeniyle değişik tampon materyallerini tanıması gereklidir.

Posterior epistaksis tedavisi

Posterior tampon

Kanama odağının posterior nazal kavitede olduğu saptanan ve anterior tamponun yeterli olamayacağı kanamalarda posterior tampon kullanılır (33). Epistaksis olgularını %5 kadarını oluştursa da yaşlı hastalarda genellikle

hipertansiyon arteriyel dejenerasyona bağlı olarak Şiddetli kanamalara yol açması nedeni ile oldukça önemlidirler (26). Posterior tampon için özel hazırlanmış gazlı bez, çift balonlu kateterler ve foley sonda kullanılır (33,43,48). Bu tamponlar ortalama 3-5 gün çıkarılmadan tutulur (33).

Her iki burun pasajından kateterler orofarenkse kadar ilerletilir, ucuna özel hazırlanmış gazlıbez tamponları bağlanarak geri çekilir ve kolimella önünde bağlı oldukları iplerle birbirlerine bağlanıp anterior tampon yerleŐtirilir. Bu hastalara antibiyotik tedavisi verilir.

En sık kullanılan posterior tamponlardan biri 12 numara 30 cc'lik Foley kateterdir (33). Bunlar burun pasajına yerleştirilip serum fizyolojik ile balonu ŐiŐirildikten sonra anterior tampon yerleŐtirilir ve kateter kolimelle önünde klemplenir. Klempin kolimella veya alar bölgeye basısını engellemek için aralarına gazlı bez ile yapılan tampon yerleŐtirilir. Antibiyotik tedavisi verilir.

Bir diğer kullanılan posterior tampon çeŐidi ise n ve arka balonları olup ayrıca anterior tampon gerektirmeyen çift balonlu tamponlardır.

Posterior kanamalı hastaların çoğu ateroskleroz ve hipertansiyon gibi kardiyovasküler hastalıkların eşlik ettiği yaşlı hastalardır. Posterior tampon, hipoventilasyona, hipoksiye ve sedatif ilaçların kullanımını gerektirecek rahatsızlıklara neden olabilir. Bu nedenle posterior tampon yerleŐtirilenlerin çoğu hastanede yatırılarak tedavi edilir (3). Ayrıca nazal tamponlu hastaların hepsine rutin olarak antistafilokokkal antibiyotik tedavisinin verilmesi uygundur.

Nazal tamponlara bağlı gelişen komplikasyonlar

Tamponların yerleştirilmesi ve çıkarılması esnasında ağrı ve mukozal hasar olur. Özellikle balonlu kateter kullanılması ile diğer tamponlara göre daha fazla obstruksiyon ve %32 oranında burun içi yapıŐıklıkların (sineŐi) görüldüğü bilirilmiŐtir (52).

Kullanılan lateks malzemelerde, lateks üzerindeki pudra ve antibiyotikli pomada bağlı olarak alerji geliŐebileceęi dŐnlmŐtr (50).

Tampon kullanımına bağlı olarak geliŐtięi bildirilen staki disfonksiyonu diğer komplikasyonlardır (53).

Burun deliklerinin tamamen tıkanması uyku apnesi geliŐim riskini veya Şiddetini arttırır (54). Hipoksemi geliŐim riski nedeniyle kardiyo pulmoner sorunları olan hastalarda daha dikkatli olunmalıdır. Selimoğlu ve ark.(55) eŐitli

nazal cerrahiler sonrasında bilateral anterior nazal tampon koyulan 30 hasta üzerinden yaptıkları çalışmada; Olguların yarısına bilateral anterior normal nazal tampon (Grup I), diğer yarısına da içerisinde hava giriş çıkışını sağlayan kateteri olan anterior nazal tampon (Grup II) koyulmuş. Grup I'de saptanan ortalama PO₂ değeri preoperatif ortalama değerden daha düşük ($p<0.05$) saptanırken, grup II'de ise hiçbir parametre için preoperatif ve tamponlu durumda fark bulunamamış ($p>0.05$).

Burun tamponları bakteri üremesi için uygun ortamlardır. Tamponlar üzerine stafilokoklara etkili pomad sürülmesi ve sistemik antibiyotik kullanılması bu üremeyi azaltır (33). Toksik şok sendromu (TŞS) stafilokokların salgıladığı endotoksinler vasıtasıyla oluşur. Erken belirtileri; ateş, bulantı, kusma, hipotansiyon ve ishaldir. Toksik şok sendromu düşünülen hastanın tamponları derhal çıkarılıp buruna lavaj uygulanıp aspire edilir ve eğer henüz başlanılmamışsa penisilinaza dirençli antistafilokokkal antibiyotik başlanır (48).

Gazlı bez veya şerit tamponların yerdeğiştirmesine bağlı olarak nazofarenks veya orofarenkste irritasyon görülebilir. Eldiven parmağı tamponlarda ise yer değiştirip solunum yolunu tıkamasına bağlı olarak ölümlerle sonuçlanan iki olgu bildirilmiştir (48).

Kanama diyatezi olan hastalara yaklaşım

Koagülasyon bozuklukları ile ilgili kanama bozuklukları Tablo-4 de verilmiştir (56).

HHT tedavisinde burun nemlendiricilerinin kanama sıklığı ve şiddetini azalttığı gösterilmiştir. Bipolar koterin HHT ile ilişkili epistaksislerde etkili olduğu ve komplikasyonlara yol açmadığı bildirilmiştir (57). Lazer koterizasyonu HHT ilişkili kanamaların sıklığını azaltmıştır (3). Septal dermoplasti de HHT de etkili bir tedavi yöntemidir (56). Septal dermoplasti'de (Saunders ameliyatı) burun lateral duvar, taban ve anterior septal bölgedeki telanjiektatik mukoza kaldırılıp bölge split thickness deri grefti ile kapatılır (3).

Kanama diyatezi olan olgularda koterizasyon ve mukozal abrazyona neden olan tampon kullanılması kanamayı arttırabilir. Bu nedenle eğer topikal vazokonstriktör-anestetik uygulaması kanama şiddetini azaltmış fakat durdurmamış ise Spongel[®](bovin kollojen), Surgicel[®](okside rejenere selüloz) gibi hemostatik materyallerin kullanılması fayda sağlayabilir (3). Hassas nazal

mukoza veya hematolojik hastalığı olup lokal travma ve manipülasyondan kaçınılması gereken hastalarda kullanılması uygun olan materyallerdir.

Ortamdaki havanın nemlendirilmesi, salin burun spreyleri, aşırı manipülasyon ve lokal travmadan kaçınmak, aspirin ve antikoagülan ilaçların kullanılmasından kaçınmak gibi önlemler ek yarar sağlamaktadır.

Epistaksiste arter ligasyonu

Burun kanlanma açısından zengin bir organdır. Nazal kanlanmayı a. karotis internanın ve eksternanın dalları sağlar. Sfenopalatin arter ve fasiyal arter a. karotis eksternanın, anterior ve posterior etmoid arterler ise a. karotis internanın dalı olan oftalmik arterin burnu kanlandıran dallarıdır.

İnternal maksiller arter (İMA) ligasyonu durdurulamayan posterior kanamalarda etkilidir. Pterigoid, mandibuler ve pterigopalatin olmak üzere üç adet dalı vardır. Pterigopalatin dalı pterigomaksiller fossada uzanım gösterir. İMA' ya transantral ve transoral yolla ulaşılabilir. İMA'nın ligasyonu aynı zamanda terminal dalları olan desenden palatin arter ve sfenopalatin arterin de ligasyonunu sağlamaktadır (58).

Etmoid arter ligasyonu orta konka üst seviyesinden kaynaklanan durdurulamayan kanamalarda etkili bir yöntemdir (59). Eksternal olarak Lynch insizyonu ile girilip frontoetmoid sütür bulunur. Bu sütürün 14-16 mm posterioründe anterior etmoid arter ve bununda 10 mm posteriorunda posterior etmoid arter yer alır (58). Arter görüldükten sonra çift klips kullanılarak bağlanır (58,59). Endoskopik olarak da yaklaşılabilir. Optik sinir hasarı, retrobulber hematoma, orbital hematoma ve süperior oblik kas disfonksiyonu gibi komplikasyonlar olasıdır.

Uç arter olup kollaterallerinin az olması nedeniyle sfenopalatin arter ligasyonundaki başarı oranı diğer yöntemlerden fazladır (60). Eksternal (Caldwell-Luc) ve endoskopik olarak yaklaşılır. Endoskopik yaklaşımın Caldwell-Luc yaklaşımına göre daha az morbid olduğu bildirilmiştir (23). Endoskopik olarak; önce alt ve üst konka arasındaki mukoza kaldırılır ve sfenopalatin arter görüldükten sonra klipslenip koterize edilir.

Arteria karotis eksternanın bağlanması diğer arter ligasyon tekniklerine göre lokal anestezi altında uygulanabilmesi, özel alet gerektirmemesi ve kolay ulaşılabilir olması nedeniyle daha kolaydır (61). Genellikle süperior tiroid arter

distalinden veya assendan faringeal arter proksimalinden bağlanır. AKE bağlandıktan uzun süre sonra aynı hastaların yaklaşık %45'inin yeniden kanadığını bildirilmiştir (58). Bu başarısızlığın nedeninin yeniden oluşan anastomozlar olduğu düşünülmektedir (61).

Arteriyel Embolizasyon

Epistaksisin primer tedavisinde ve cerrahi müdahale sonrasında başarısızlıklar arteriyel embolizasyonu başka bir seçenek haline gelmiştir (23). Embolizasyon epistaksis tedavisinde ilk olarak 1972'de Sokoloff tarafından kullanılmıştır (28). Genellikle inatçı epistaksislerde kullanılan bir yöntemdir. Kanama bölgesinde iskemik hasar yapmadan epiteliyal onarım ve koagülasyona müsaade edecek şekilde arteriyel akım basıncını düşürerek hemostazı sağlar. Kateterizasyon yolu olarak genelde femoral arter kullanılır (23). Embolizasyondan önce ilk olarak suda eriyen bir kontrast madde ile kanama odağı belirlenir. Sebep olan arter koil ve polivinil alkol gibi maddelerle embolize edilir (28). Tedavideki başarısı %87 olup arteriyel ligasyon tekniğine benzerdir (62). İnme, yüzde hissizlik, karotis arter disseksiyonu ve kasık hematomu karşılaşılabilecek komplikasyonları arasında yer alır.

Septoplasti

Kanama odağına müdahaleyi engelleyen veya mukozada kuruma ve sıyrıklara neden olan septum deviyasyonu vakalarında septoplasti operasyonu düşünülebilir.

2.2.4.Kanama Durdurucu Bazı Ajanlar

a. Jelatin foam

Domuz derisinde bulunan jelatinden yapılan ve kollajen içeren hemostatik bir ajandır (48). Hayvan derisinden üretilmesine rağmen alerjik değildir. Günümüzde kollajenden üretilmiş birçok biyomateryal mevcuttur. Bunlar yara sargısında, yanık sargısında, vasküler greftleri kaplamada ve hemostatik madde olarak kullanılırlar (63). Gelfoam® bulunduğu yerleştirildiği yerdeki kanı emer ve birkaç gün içerisinde erir (50). Bu nedenle tekrar yerleştirildiği yerden çıkarılmasına gerek yoktur. Bu materyal sadece tampon görevi yapmakla kalmaz aynı zamanda; trombosit agregasyonunu tetikler,

mukozayı kuruma ve travmadan korur ve iyileşmeyi hızlandırır (24). Enfeksiyon, kuruma ve kabuklanmadan korumak için epistaksiste koter kullanılan sahaya antibiyotik pomad sürülmüş Gelfoam® yerleştirilebilir (23). Yine Kanama diyatezi olan epistaksisli hastalarda kollojen içeren hemostatik ajanların kullanımlarının faydalı olduğu bildirilmiştir (3). Bunun yanı sıra çeşitli yan etkileri de bildirilmiştir. Hellström ve ark. Gelfoam®, in kulak cerrahisi sonrası skar ve granülasyon dokusu formasyonuna yol açtığını belirtmiştir (64). Çeşitli çalışmalarda da Gelfoam®,in enflamasyon sonrası skar formasyonu ve dev hücre oluşumuna neden olduğunu rapor edilmiştir (50).

b. Adrenalin (epinefrin) + lidokain

Adrenalin ve lidokain karışımı ajanlar lokal anestezi ve hemostaz amacı ile kullanılırlar (26,45,65). Adrenalin vazokonstriktör, lidokain ise lokal anestetik maddedir. Lokal anestetikler uygulandıkları bölgede vazodilatasyon oluşturdukları için bunlara güçlü bir vazokonstriktör olan adrenalin de eklenmelidir. Sempatikomimetik olan adrenalin lokal vazokonstriksiyon oluşturarak kanamanın belirgin bir şekilde azalmasını sağlar. Vazokonstriksiyonu sağlayarak lokal anesteziğin etki süresini arttırdığı gibi yayılmasını yavaşlatarak da toksik etkisini azaltır (65). Adrenalin+lidokain karışımı kanama bölgesine pamuklara emdirilmiş şekilde veya enjeksiyon şeklinde uygulanabilir (26). Cura O. kulak cerrahisinde kanama kontrolü için 40 mg lidokain 0.025 mg adrenalin bulunan 2 cc lik ampullerden kullanarak lokal enjeksiyon yapmıştır (65). Epistaksiste adrenalin+lidokain içeren ajanların pamuk şeritlerle uygulanarak lokal anestezi ve vazokonstriksiyon sağlayarak hemostazda etkili olduğunu bildirmişlerdir (26,45). Lokal anestezi hastaya müdahaleyi kolaylaştırırken, vazokonstriksiyon ise kanamayı azaltır ve kanama odağını görmeyi sağlar. Adrenalin+lidokain epistaksiste topikal ve enjeksiyon şeklinde kullanılır. Epistaksislerde lokal %1 lidokain + 1:100.000 adrenalin enjeksiyonu lokal tampon ve vazokonstriksiyon etkisi yaratır (26). İMA ligasyonunda Caldwell-Luc yaklaşımında kanin fossa veya gingivobukkal sulkus enjeksiyonunda da kullanılır (33,58). Posterior burun kanamalarında sfenopalatin arterin nazal kaviteye girdiği bölge 1:100.000'lik adrenalin solüsyonu ile enjekte edildiğinde sfenopalatin arterden veya dallarından kaynaklanan kanamalar yavaşlar (24).

Epistaksis müdahalesinde adrenalin+lidokain kombinasyonu kullanılırken dikkatli olmak gerekir. Adrenalin lokal anestezi amaçlı veya vazokonstriksiyon amaçlı kullanıldığında ağır hipertansiyon ve düzensiz kalp ritmi olanlarda tehlikeli olabilir. Lidokain kullanırken de karaciğer veya solunum bozukluğu, bradikardi, kalp iletim bozukluğu ve epilepsi gibi durumlarda dikkatli olmak gerekir (66).

c. Ankaferd Blood Stopper (ABS)

ABS *Tymus vulgaris*, *Glycyrrhiza glabra*, *Vitis vinifera*, *Alpinia officinarum* ve *Urtica dioica* adlı 5 adet bitki ekstresinin karışımından oluşmuş bir hemostatik ajandır (67-71). Bu bitki ekstrelerinin karışım oranları sırası ile 0.05, 0.07, 0.08, 0.07 ve 0.06 mg/ml dir (72). Her bir birleşenin kan hücreleri, hücresel proliferasyon, anjiyogenez, endotel, damarsal dinamik ve hücre mediatörleri üzerine etkileri mevcuttur (72). Ampul, sprey ve tampon formları vardır (73). ABS'nin 1 saniyeden kısa bir sürede proteini ağ (network) formasyonunu ve eritrosit agregasyonunu indükleyerek etki ettiği bildirilmiştir (67,68,70). Protein ağ (network) formasyonu ve eritrosit formasyonunu indüklerken trombosit ve pıhtılaşma faktörleri üzerinde etkisi olmadığı gösterilmiştir (67,68,70). Göker ve ark.'nın (67) yaptığı bir çalışmada ABS'nin hemostatik parametreler üzerindeki etkileri araştırılmış ve pıhtılaşma faktörlerinden faktör II, V, VII, VIII, IX, X, XI ve XIII'ün seviyelerinin değişmediği, plazma fibrinojen aktivitesi ve seviyesinin yanında total protein, albumin ve globulin seviyelerinin de azaldığı gösterilmiştir (67). ABS'nin primer ve sekonder hemostatik defekt varlığında kanama durdurucu etkisini gösteren çalışmalar mevcuttur (67,69,74,75). Öner ve ark. yaptıkları bir çalışmada sünnet sonrası kanaması dudurulamayan 16 yaşındaki hemofili A tanısı olan bir hastaya lokal olarak ABS uygulamışlar ve kanamasının birkaç dakika sonra durduğunu gözlemlemişlerdir (73). Yine Cipil ve ark. yaptığı farklı bir çalışmada Warfarin verilen ve kontrol grubu ratların bacakları ampute edildikten sonra ABS uygulanmış ve hem warfarin verilen ve hem de kontrol grubunda kanama süresinin kısaldığı izlenmiştir (71). Yüksek doz lokal ABS uygulamalar sonrasında ABS'nin herhangi bir lokal yan etki ve sistemik toksisitesi gözlenmemiştir (76).

ABS'nin hemostatik etkisinin yanında in vitro anti-enfeksiyöz ve antineoplastik etkileri de bildirilmiştir (70).

MATERYAL METOD

Bu çalışma, İnönü Üniversitesi Tıp fakültesi Deneş Hayvanları Etik Kurulu tarafından onaylanarak (Araştırma Protokol No: 2009-12), İnönü Üniversitesi Deneş Hayvanları Üretim ve Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirildi.

Bu deneşel çalışmada, ABS'nin tavşanlarda oluşturulan deneşel epistaksis modeli üzerindeki hemostatik etkisi ve oluşturduğu histopatolojik değişikliklerin AL, JF ve SF (kontrol grubu) ile karşılaştırılarak araştırılması amaçlandı.

Çalışmada 3000-5000 gram arasında (ortalama: 3750 gram) 28 adet, beyaz, yaşları 20-42 haftalık (ortalama: 31 haftalık) olan erkek Yeni Zellanda tavşanı kullanıldı (Resim 2). Hayvanlar İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneşel Araştırmalar Merkezi'nden temin edildi. Beslenmelerinde Korkutelim Yem sanayinden alınmış olan tavşan büyütme yemi (metabolik enerji en az 2300 Kcal/kg) ve taze musluk suyu kullanıldı. Oda ışığı 12 saat karanlık 12 saat aydınlık, sıcaklık $22C \pm 2$ ve nem oranı %45 olacak şekilde ayarlandı.



Resim 2: Araştırmamızda kullanılan Yeni Zelanda tavşanı görüntüsü

Tavşanlar 7 tanesi ABS grubu, 7 tanesi JF grubu, 7 tanesi AL grubu ve 7 tanesi de serum fizyolojik (SF) grubu olmak üzere 4 gruba ayrıldı.

ABS, JF, AL ve SF grubundaki tavşanlara anestezi için intramüsküler ketamin hidroklorür 80 mg/kg (Ketalar 10 ml flakon, E. Warner Lambert) ve xylazin hydrochlorid 2 mg/kg (Rompun 50 ml %2 flakon, Bayer) uygulandı. Operasyon sırasında tavşanlar spontane solunuma bırakıldı. Her tavşana aynı şartlarda bir defa anestezi uygulandı. Ağrı için intramüsküler metamizol 10 mg/kg enjeksiyonu uygulandı.

Cerrahi İşlem: Anestetik madde verildikten sonra yaklaşık 10 dakika beklendi. Her tavşanın burun sağ pasajı septum ön bölümüne 11 numara bistüri kullanılarak yaklaşık 1 cm'lik mukoza insizyonu yapıp kanama sağlandı (Resim 3).



Resim 3: Septum mukozası insiyonu sonrası oluşan kanamanın görüntüsü

Daha sonra 0.5 cc ABS emdirilmiş 1x1 cm'lik pamuklar, 0.5 cc AL emdirilmiş 1x1 cm'lik pamukalar, 0.5 cc SF emdirilmiş 1x1 cm'lik pamuklar ve 1x1 cm'lik JF kanama bölgesine uygulandı (Resim 4).



Resim 4: Kanama bölgesine uygulanan 1x1 cm'lik pamuk ve jelatin foam

Bu tek kör çalışmada hangi pamuğa hangi ajanın emdirildiği uygulamayı yapan araştırmacının bilgisi dışındaydı. Ajanlar daha önceden hazırlanan, renkli flaster ile kaplı ve numaralandırılmış 2 cc'lik enjektörlerden pamuklara damlatılarak emdirildi. Kanama durana kadar 30 saniyede bir materyaller kaldırılıp kontrol edildi ve kanama durma süreleri kayıt edildi. Kanama durduktan 10 dakika sonra insizyon bölgesindeki histopatolojik değişiklikleri değerlendirmek amacı ile insizyon bölgesini içine alacak 0.5 cm'lik biyopsiler alındı. Hangi numaralı enjektördeki ajan uygulandıysa alınan biyopsi materyali de aynı sayı ile numaralandırılmış kutulara konuldu ve %10'luk standart formaldehit solüsyonunda fikse edilerek histopatolojik incelemeye gönderildi (Resim 5). Biyopsiler alındıktan sonra kanama kontrolü yapılan tavşanlar, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi deneysel araştırmalar merkezi'ne canlı olarak iade edildi. Tek kör çalışmanın gereği olarak spesmenlerin incelemesini yapan patolog, hangi spesmenin hangi grup tavşana ait olduğunu bilmeden değerlendirmesini tamamladı.



Resim 5: Numaralandırılmış spesmen kapları

Biyopsi materyalleri %10 formaldehit solüsyonundan alındıktan sonra alkol, ksilen ve parafin takibiyle bloklandı. Dokulardan 5 mikron kalınlığında 2 kesit alındı. Kesitlerden biri Hematoksilen-Eozin (HE) ile diğeri ise Fosfotungusitik Asit Hematoksilen (PTAH) ile boyanıp ışık mikroskobu altında değerlendirildi.

3.1.İstatiksel Analiz

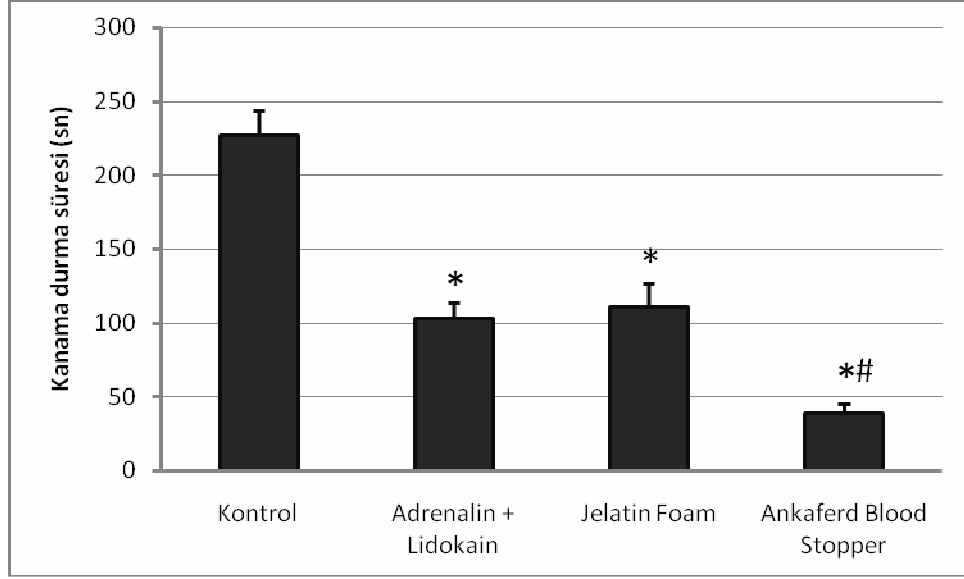
İstatiksel değerlendirmede SPSS for Windows Version 13 programı kullanıldı. Ölçülebilir değişkenler Ortalama (\bar{X}) \pm Standart hata (SE) olarak sunuldu. Shapiro Wilk normallik testi sonucu ölçülebilir değişkenlerin normal dağılım göstermediği saptandı (P<0.05). Bu nedenle tüm grupların karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis Varyans Analizi, ikili grupların karşılaştırılmasında ise Bonferroni'li Mann-Whitney U testi kullanıldı. P<0.05 istatiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Tavşanlar ABS, AL, JF ve SF olmak üzere 4 farklı gruba ayrıldı. Her bir gruptaki kanamaların durma süreleri ayrı ayrı kayıt edildi (Tablo 4) (Grafik 1).

Tablo 4: Tüm gruptaki tavşanların kanama durma süreleri

Uygulanan Materyal	Ankaferd Blood Stopper	Adrenalin+Lidokain	Jelatin Foam	Serum Fizyolojik (Kontrol grubu)
1.Tavşan kanama durma süresi (KDS)(sn)	60	90	90	210
2.Tavşan KDS(sn)	30	120	90	210
3.Tavşan KDS(sn)	30	90	150	270
4.Tavşan KDS(sn)	30	150	90	240
5.Tavşan KDS(sn)	30	120	60	300
6.Tavşan KDS(sn)	30	90	120	180
7.Tavşan KDS(sn)	60	60	180	180
Ortalama+Standart hata ($\bar{X} \pm SE$)	38,57±5,53	102,85±11,06	111,42±15,64	227,14±17,14



Grafik 1: Kanama durma süresinin tüm gruplara göre grafiği

* : Kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmış ($p < 0,05$)

#: Adrenalin+lidokain ve jelatin foam gruplarına göre anlamlı olarak farklı ($p < 0,05$).

Yapılan istatistiksel analizlerde tüm grupların birbirleri arasındaki kanama durma süreleri arasında anlamlı fark saptandı ($P=0.0001$). Farklılık yaratan grup yada grupları bulmak için grupların ikili karşılaştırılması sonucu; epistaksis modeli oluşturulan tavşanlardan ABS'li pamuk uygulanarak müdahale edilen grubun kanama durma süresi $38,57 \pm 5,53$ saniye olarak tespit edildi. AL'li pamuk uygulanan grupta ise $102,85 \pm 11,06$ saniye olarak ölçüldü. ABS uygulanan gruptaki kanama durma süresi AL uygulanan grubun kanama durma süresinden anlamlı olarak daha azdı ($p=0.002$).

JF uygulanan grubun kanama durma süreleri $111,42 \pm 15,64$ olarak bulundu. ABS uygulanan gruptaki kanama durma süresi jelatin foam uygulanan grubun kanama durma süresinden anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0.002$).

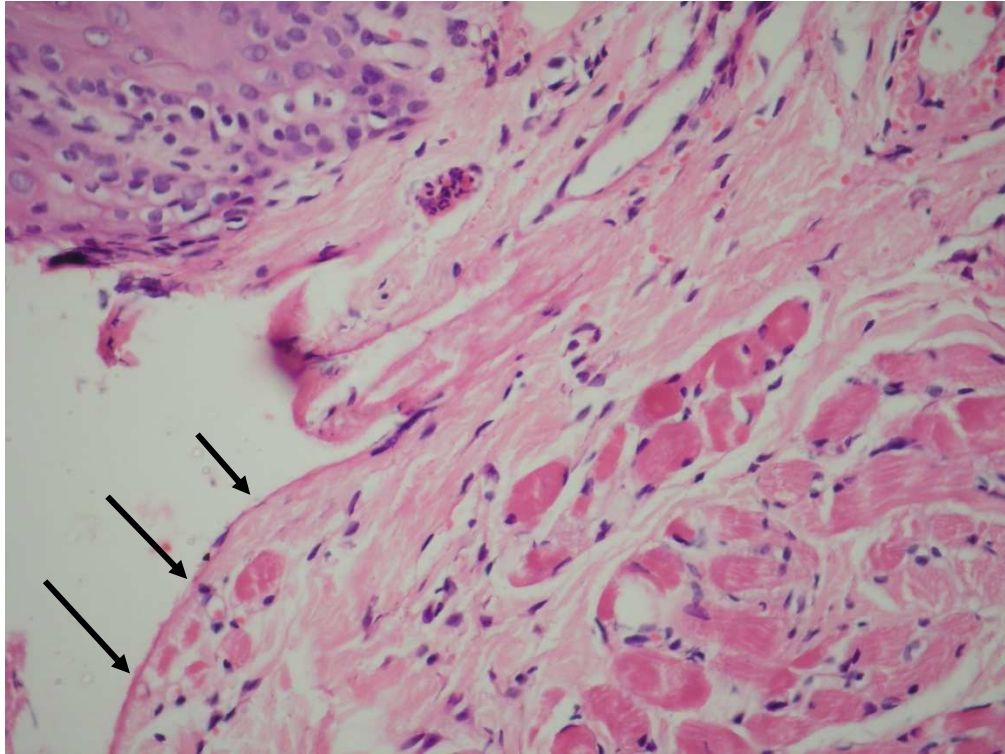
SF uygulanan grubun kanama durma süresi $227,14 \pm 17,14$ olarak ölçüldü. ABS uygulanan grubun kanama durma süresi SF uygulanan grubun kanama süresinden anlamlı olarak daha azdı ($p=0.001$).

Kanama durma süresi $102,85 \pm 11,06$ olan AL grubunun kanama durma süresi, $227,14 \pm 17,14$ olan SF grubunun kanama durma süresinden anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0.002$).

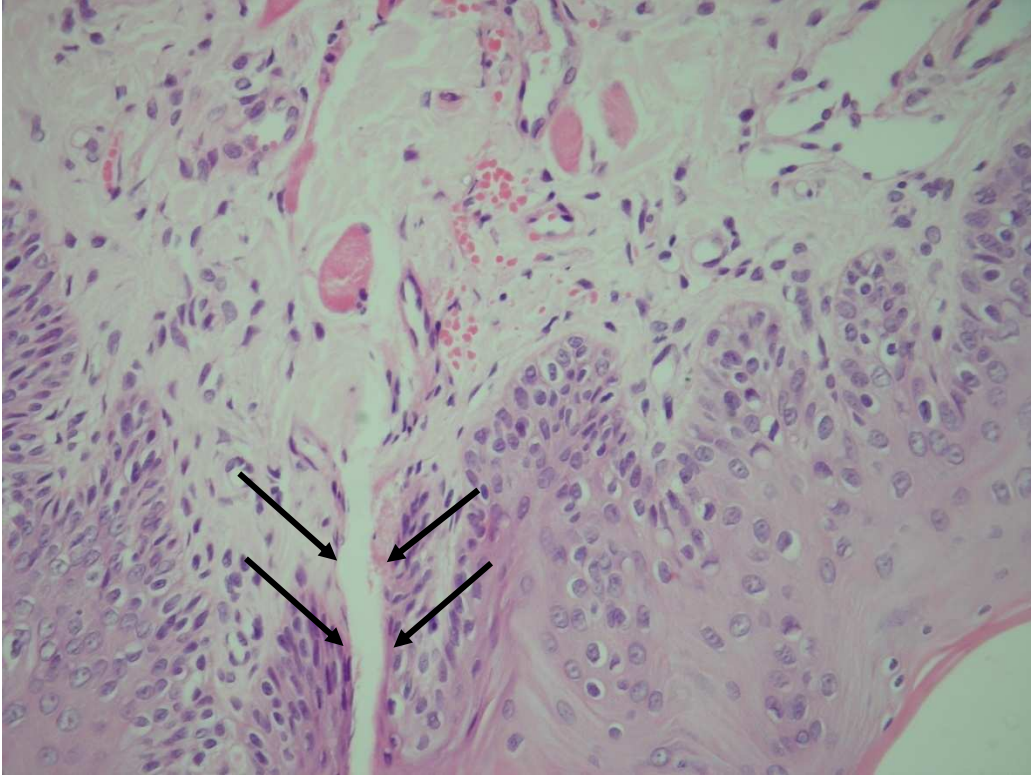
Kanama durma süresi $111,42 \pm 15,64$ olarak saptanan JF grubunun kanama durma süresi SF grubunun kanama süresinden anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0.002$).

AL grubunun kanama durma süreleri ile JF uygulanan grubun kanama durma süreleri arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0.789$).

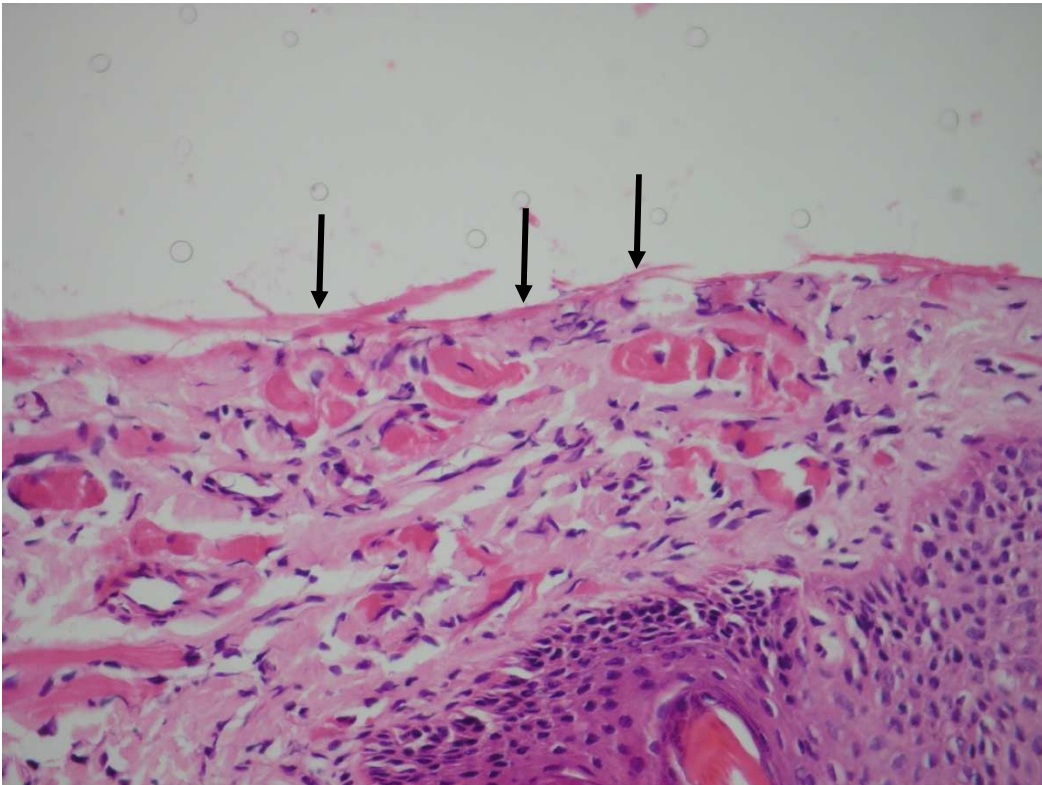
Numaralandırılmış 28 adet doku örneği %10'luk formaldehit içerisinde histopatoloji laboratuvarına gönderildi. Fikse olmuş örnekler rutin doku takibi işlemlerinden geçerek parafine gömüldü. Beş mikron kalınlığında kesitler alınarak Hematoksilen-Eozin (HE) ile boyanarak ışık mikroskopu altında değerlendirildi. SF, AL ve JF uygulanmış gruplarda kesi hatlarında benzer histomorfolojik görünüm mevcuttu. Kesi hattında minimal fibrin ve az sayıda ekstravaze eritrositler saptandı (Resim 6-8). Kesi hattına ABS sürülen grupta ise kesi dudaklarının arasını dolduran asellüler, koyu eozinofilik amorf madde görüldü (Resim 9).



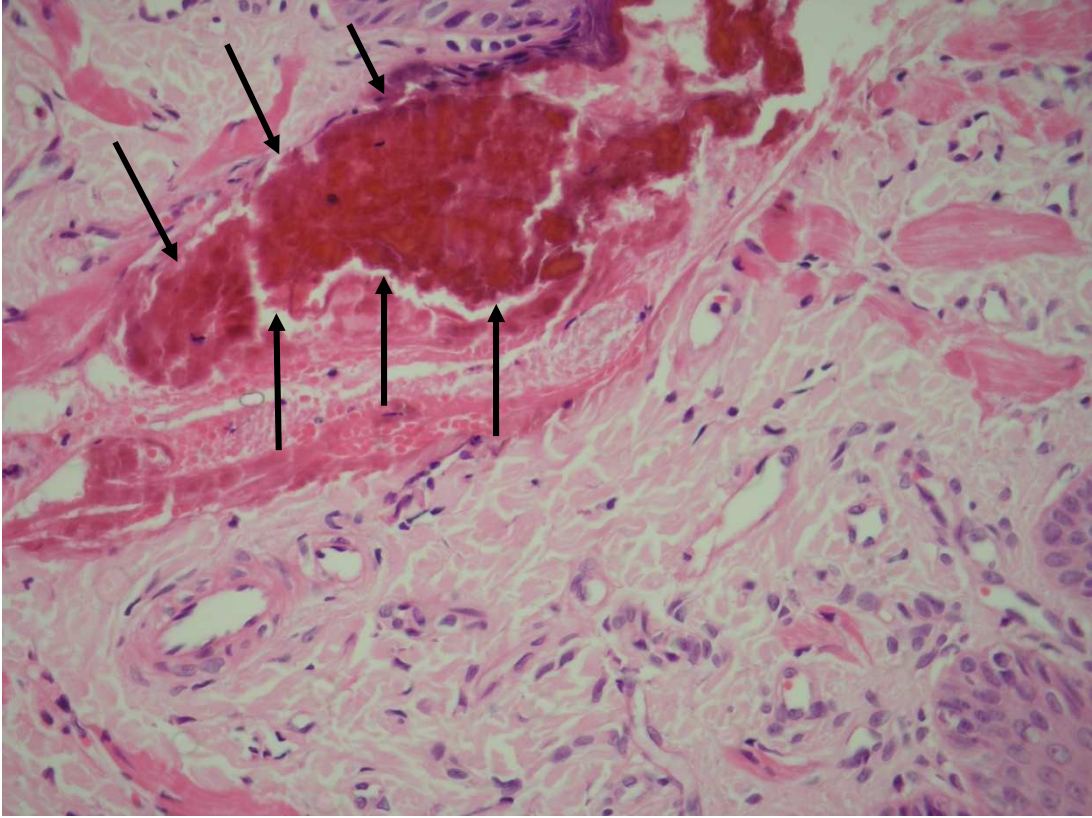
Resim 6: Düzenli görünümdeki kesi hattı (oklar) HE X400 (serum fizyolojik)



Resim 7: Anlamlı bir patoloji görülmeyen kesi hattı (oklar) HE X400 (adrenalin+lidokain)

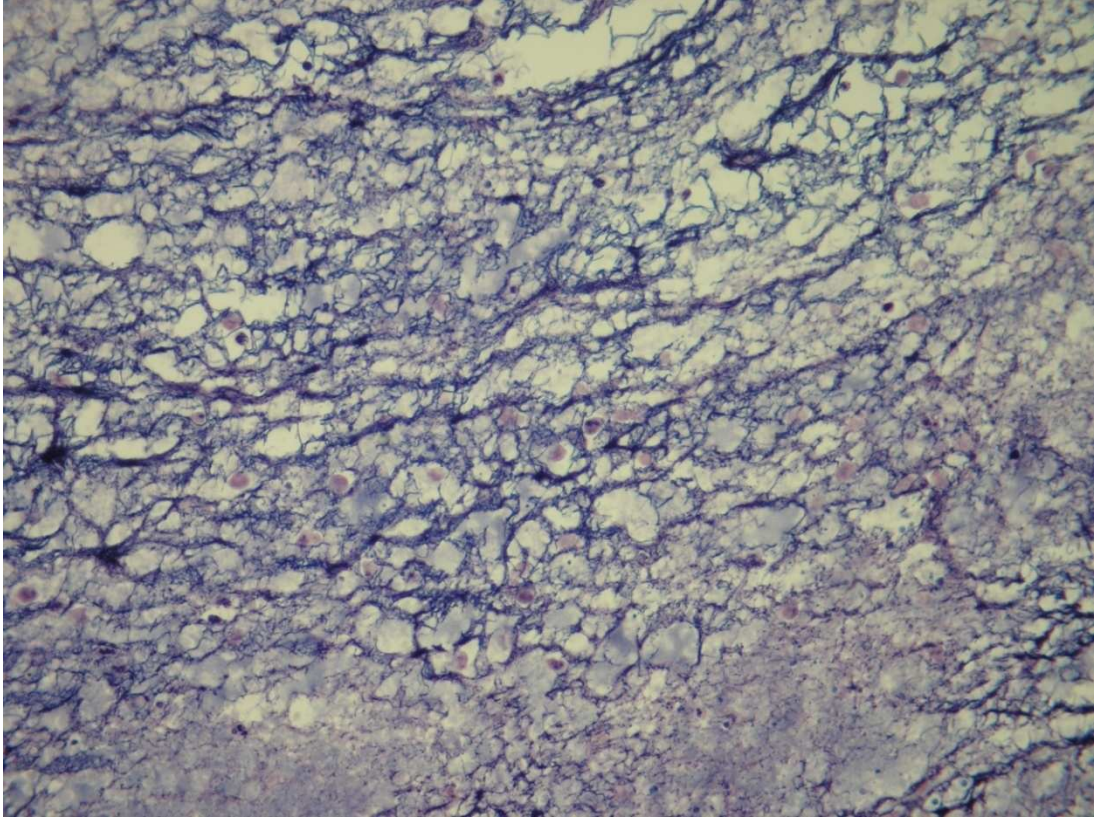


Resim 8: Düzenli görünümdeki kesi hattı (oklar) HE X400 (jelatin foam)

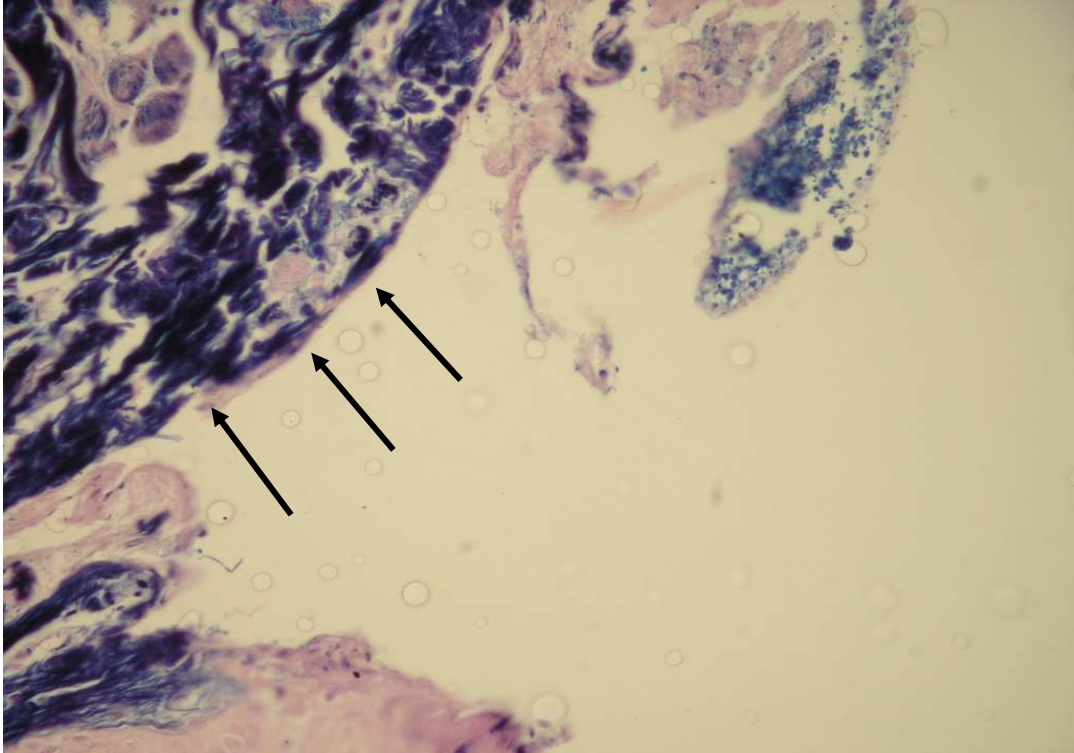


Resim 9: Kesi hattında eozinofilik amorf madde (oklar) HE X400 (Ankaferd Blood Stopper)

Histokimyasal boyama yöntemi olan Fosfotungusitik asit hematoxilen (PTAH) fibrin, glial fibriller ve kas dokuyu göstermek için kullanılmaktadır. Bu nedenle bütün grupların kesi hattındaki fibrin benzeri amorf maddenin fibrin olup olmadığını ayırt etmek için PTAH boyası yapıldı. Pozitif kontrol olarak fibrinden hazırlanmış boyasız kesitler kullanıldı. PTAH ile fibrin, mavi renkte boyanmaktadır. PTAH ile boyanan kontrol kesitinde de fibrinin mavi boyandığı görüldü (Resim 10). PTAH boyası ile SF, JF ve AL gruplarında minimal fibrin saptandı (Resim 11-13). ABS grubunda ise HE kesitlerde görülen amorf madde PTAH ile boyanmadı (Resim 14).

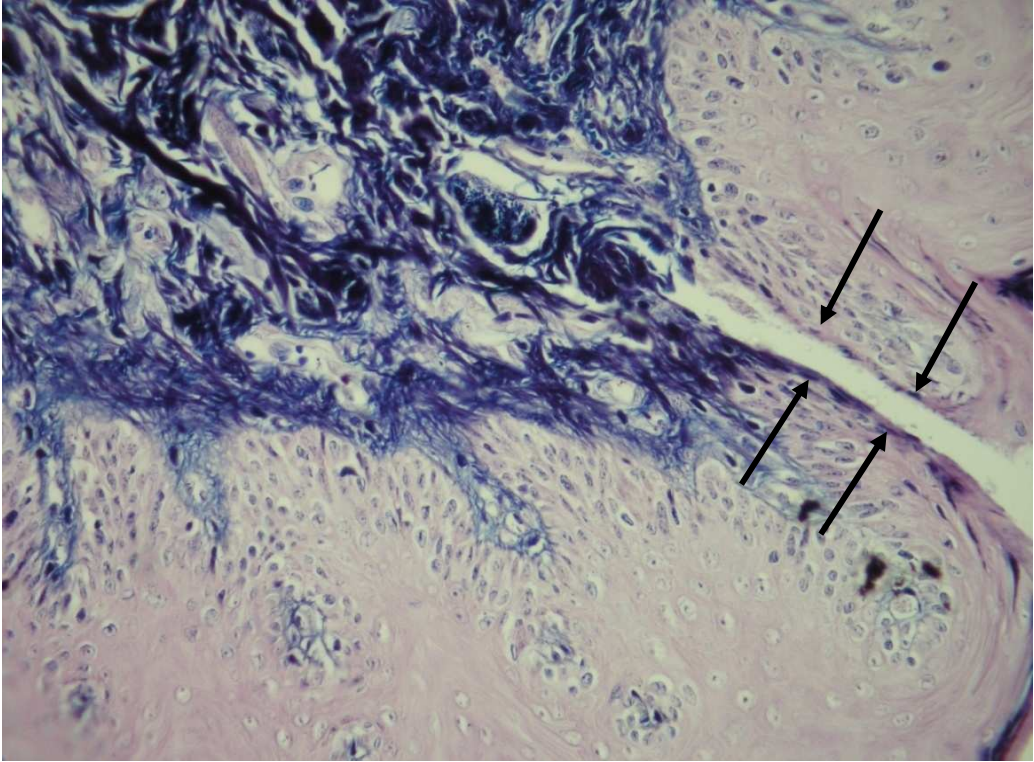


Resim 10: Fibrinojen kontrol (Fibrinin ince fibriler mavi boyanması PTAH X400)

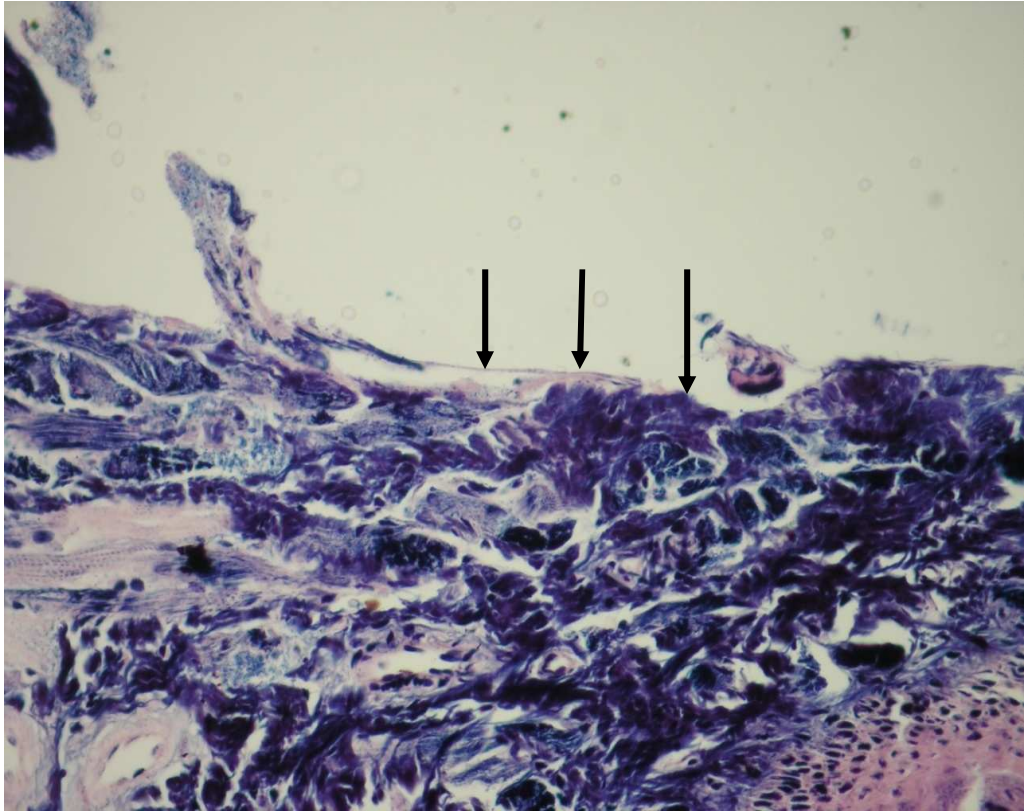


Resim 11: Düzenli görünümdeki kesi hattı (oklar) PTAH X400 (serum fizyolojik)

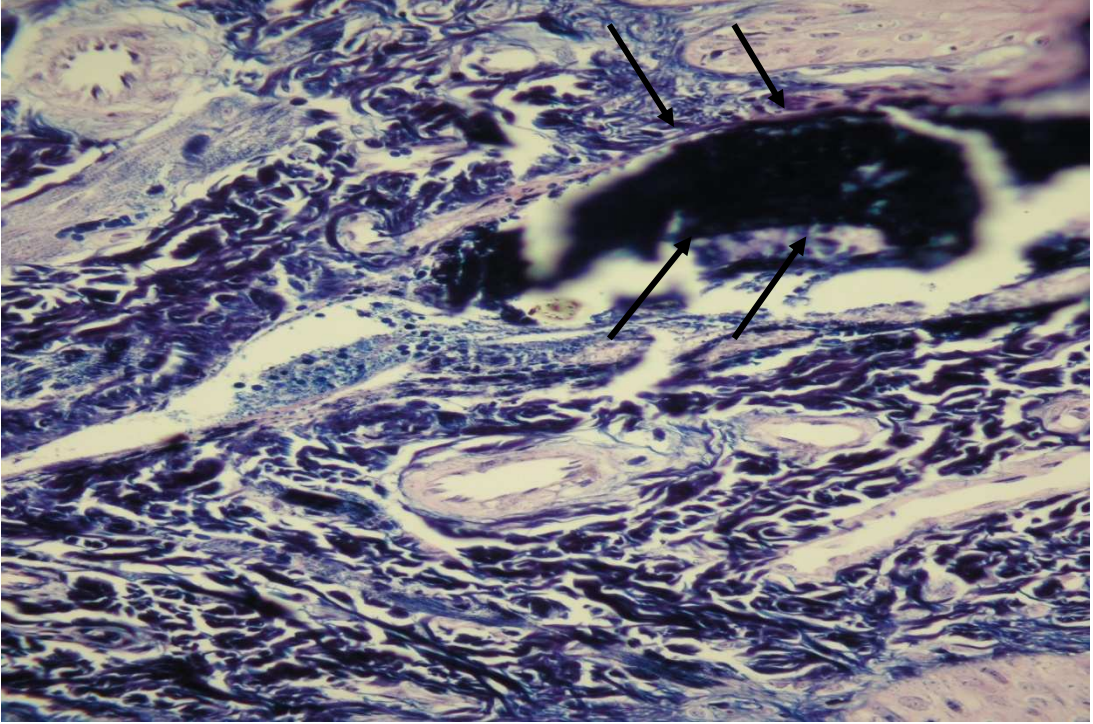
“



Resim 12: Anlamli bir patoloji görülmeyen kesi hattı (oklar) PTAH X400 (adrenalin+ lidokain)



Resim 13: Düzenli görünümdeki kesi hattı (oklar) PTAH X400 (jelatin foam)



Resim 14: Kesi hattındaki amorf made (oklar) PTAH X400 (Ankaferd Blood Stoper)

TARTIŞMA

Epistaksis sık görülen KBB acillerindedir. Çoğu hasta için major kanama nedeniyle potansiyel olarak hayatı tehdit eden son derece sıkıntılı bir durumdur (26). Burun kanamasını kontrol etmek için kanamanın tipi, şiddeti ve nedenine bağlı olarak medikal ya da cerrahi çeşitli tedavi protokolleri uygulanır (77). AL emdirilmiş pamuk veya JF yerleştirilerek kanamanın kontrol altına alınmaya çalışılması uygulanan medikal yöntemlerden bazılarıdır (2,3,33,45,48).

Adrenalin+lidokain kombinasyonu pamuk şeritlere emdirilerek epistaksiste lokal anestezi ve vazokonstriksiyon amacı ile kullanıldığından bahseden makaleler olmakla beraber (2,45), literatürde pamuk üzerine emdirilerek lokal uygulanan AL'nin lokal uygulanan diğer ajanlar ile ilgili karşılaştırmalı çalışması bulunmamıştır. AL ile ilgili karşılaştırmalı çalışmalar lokal enjeksiyonu ile ilgilidir. İnatçı burun kanamalarında vazokonstriksiyon amacı ile %1 lidokain+1:100000 adrenalin enjeksiyonunun yapılabileceği bildirilmiştir (26). Bu etkiden yararlanmak amacıyla, endoskopik sinüs cerrahisinde (ESC), lidokain %2 + adrenalin 1:80.000 karışımının pterigopalatin fossaya enjekte edildiğinde kanamanın azaldığı gözlenmiştir (78). Çiftçi ve ark. dakriyosistorinostomi yapılan 480 hastanın 182'sine genel, 298'sine ise %2 lidokain+1:100000 adrenalin kombinasyonu içeren lokal anestezi uyguladıklarını, postoperatif epistaksis değerlendirildiğinde lokal anestezi uygulananlarda 2, genel anestezi uygulananlarda ise 12 olguda burun kanaması gözlediklerini bildirmişlerdir (79).

Lidokain ile birlikte uygulanan adrenalin farklı dozlarda olabilmektedir. Bu farklı dozajın kanama üzerine etkide farklılık oluşturup oluşturmayacağı yönünde çalışmalar vardır. Moshaver ve ark. ESC yapılacak hastalara %2 lidokain + 1:100000 adrenalin (Grup 1) ve %2 lidokain+1:200000 adrenalin (Grup 2) uyguladıklarını; yapılan çift-kör randomize çalışma sonunda kanama açısından aralarında fark olmadığını ancak enjeksiyondan sonraki 1. ve 2. dakikalarda kalp hızının, sistolik, diastolik ve ortalama arteriyel basıncın grup 1 de anlamlı olarak arttığını ($p<0.001$) bildirmişlerdir (80). Benzer şekilde adrenalin uygulandığında sistolik kan basıncının arttığı ve aritmi gelişebildiği yönünde çalışmalar mevcuttur (81). AL'nin oluşturduğu vazokonstriksiyon etkisinin yanı sıra enjeksiyon nedeniyle oluşturduğu doku içerisindeki infiltrasyona bağlı damara baskı etkisi de mevcuttur. Bu çalışmada AL yüzeysel olarak uygulandığı için damarlar üzerindeki baskı etkisi ekarte edildi. Kanama durdurma süresi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük saptanırken ($p<0.05$), ABS ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0.05$). Jelatin foam ile karşılaştırıldığında ise aralarında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Lokal uygulama nedeniyle AL'nin sistemik emiliminin minimal düzeyde olduğu düşünüldü ve bu nedenle kardiyovasküler sistem üzerinde oluşturacağı yan etkilerin de daha minimal düzeyde olabileceği düşünüldü. O nedenle oluşturulan deneysel modellerde kalp hızı, sistolik, diastolik ve ortalama arteriyel basıncı ölçümleri yapılmadı.

JF hayvan derisindeki jelatinden üretilmiş ve absorbe olan hemostatik bir ajandır (82). Kanama bölgesine yapışıp trombositleri aktive ederek agregasyonu tetikleyip hemostazı sağlar (63). Rossmann ve ark., damaktan yumuşak doku grefti alınan 30 vakada yara bölgesindeki kanama kontrolü için okside selüloz, JF, kontrol grubu olarak da gazlı bez ile baskı uyguladıkları çalışma sonunda hemostaz süresinin JF ve okside selüloz uygulanan grupta kontrol grubuna göre önemli derecede kısa olduğunu bildirmişlerdir (83). Ancak okside selüloz ve kontrol grubunun %40'ında kanama tekrarlarlarken JF grubunda kanamanın tekrarlamadığı bildirilmiştir (83). Başka bir çalışmada Blinder ve ark. antikoagülan alan 150 hastada diş çekimleri sonrası 3 farklı lokal hemostatik tedavi şekli olarak, 119 diş çekilen I. gruba sütün + JF, 117 diş çekilen II. gruba sütün + JF + traneksamik asit ile ağız yıkama ve 123 adet diş çekilen III. Gruba

ise JF + sütün + fibrin glu uygulamışlardır. Birinci grupta 3, II: grupta 6 ve III: grupta 4 hastada kanamanın tekrarladığı bildirilmiştir. Sonuç olarak JF + sütün uygulamanın lokal kanama kontrolünde yeterli olduğunu tartışmışlardır (84). Bu ajanın kanama kontrolünde kullanımı ile ilgili diğer ajanlarla karşılaştırmalı çeşitli makaleler mevcuttur. Petresen ve ark. yaptığı bir çalışmada çekilen 3. molar diş yuvasına okside rejenere selüloz ve JF kullandıklarını, her iki grup arasında kanama ve şişlik açısından fark izlenmediğini fakat JF grubunda iyileşmenin biraz daha geç gerçekleştiğini bildirmişlerdir (85). Eksternal dakriyosistorinostomi yapılan 122 hastalık bir çalışmada nazal tampon olarak olguların birinci grubuna JF ve diğerine ise gazlı bez uygulandığı, postoperatif takiplerde JF uygulanan 26 hastanın 5 tanesinde (%19,2) , gazlı bez uygulanan 96 hastanın ise 2 tanesinde (%2) oluşan skar dokusu formasyonuna bağlı başarısızlık saptandığı rapor edilmiştir ($p<0.05$)(86). JF kullanımına bağlı iyileşmede gecikme, skar formasyonu gibi yan etkiler yanı sıra başka bir makalede de burun cerrahisinde JF kullanılmasına bağlı olarak TŞS görülebileceği rapor edilmiştir (82). Bu çalışmada ABS ile karşılaştırıldığında kanama durdurma süresinin JF uygulanan grupta anlamlı olarak daha yüksek ($p<0.05$) fakat kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı ($p<0.05$).

ABS, beş farklı bitki ekstresi kombinasyonundan oluşturulmuş hemostatik bir ajandır. Bu ekstre ile ilgili olarak yapılan bir çalışmada ABS'nin koagülasyon faktörlerinden II, V, VII, VIII, IX, X, XI ve XIII'ün etkilenmediğini ve hemostatik etkisini eritrosit agregasyonunu arttıran protein ağ (network) formasyonu ile sağladığını düşündüren bulgular gözlenmiştir (67). Bu bulgulara dayanılarak ABS'nin hemostatik etkisini pıhtılaşma faktörlerinden bağımsız olarak sağladığı belirtilmiştir (67). Haznedaroğlu ve ark.'nın domuz karaciğeri yaralama modeli ve kanama bozukluğu olan insan diş, dişeti kanaması üzerine yaptığı çalışmalar sonucunda ise ABS'nin in vitro ve in vivo hemostatik etkileri araştırılmıştır. Çalışma sonucunda domuz karaciğerinde protein ağ (network) formasyonu oluşturduğu ve ayrıca primer veya sekonder hemostaz bozukluğu olan bireylerde de kanama kontrolünü sağladığı görülmüştür (68). Al ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ABS'nin 69 kanserli hastada vasküler girişim sonucu oluşan kütanöz ve subkütanöz kanamaların kontrolündeki etkinliği araştırılmıştır

(87). Bu çalışmada kanama bölgelerine ABS emdirilmiş tampon uygulanan 37 kişilik 1. grup ve kuru gazlı bez tampon uygulanan 32 kişilik ikinci gruptaki kanamanın durma süreleri karşılaştırılmış ve ABS uygulanan grubun ortalama kanama durma süresi 32.97 ± 29.9 saniye ve diğer grubun kanama durma süresi 123.75 ± 47.5 saniye olarak rapor edilmiştir. Takip süresinde ise birinci grupta %24, ikinci grupta ise %50 olguda kanamaların tekrarladığı gözlenmiştir. Tuncer ve ark.'nın bildirdiği bir olgu sunumunda ise sirozlu bir hastada gelişen ve durdurulamayan özefagus varis kanaması sonrası endoskop eşliğinde ABS uygulandığı ve 18 saniye sonra kanamanın durduğu bildirilmiştir (6). Aynı bildiride gastrik polipektomi sonrası gelişen arteriyel kanama olan bir olguda da kanamanın ABS uygulanarak durdurulabildiği sunulmuştur. Başka bir olgu sunumunda 16 yaşında bir hemofili A hastasında sünet sonrası iki gün devam eden kanamanın faktör VIII verilmesine rağmen durdurulamadığı ancak ABS uygulandıktan birkaç dakika sonra kanamanın durdurulabildiği bildirilmiştir (73). Bu olgu sunumu ABS nin koagülasyon faktörleri dışında bir mekanizma ile kanamayı durdurduğu yönündeki çalışmaları destekler niteliktedir.

KBB alanında ABS ile ilgili bugüne kadar yayınlanmış 2 makale mevcuttur. Bunlardan bir tanesi olgu sunumu diğeri ise araştırma niteliğindedir. Soğuk tonsillektomi uygulanan 47 olgu üzerinden yapılan çalışmada; operasyon sırasında sağ tonsillektomi yatağındaki kanamalar için ABS sol taraftaki kanamalar için sütür bağlama tekniği uygulanmış ve hemostaz süreleri ile kanama miktarları karşılaştırılmıştır (72). Bu çalışmada ABS uygulanan olgularda hemostaz süresi ve kanama miktarı, sütür bağlama yöntemi kullanılan vakalara göre anlamlı olarak düşük bulunduğu bildirilmiştir ($p < 0.01$). Klatskin tümör tanısı almış, hemodinamik instabiliteye yol açabilecek kadar yaygın gastrointestinal ve burun kanaması olan 69 yaşında bir hasta olgu sunumu olarak bildirilmiştir (76). Bu olgu sunumunda diğer bildik yöntemlerle durdurulamayan rektal ve oral kanamaların ABS ile kontrol altına alınabildiği bildirilmiştir. Aynı olguda durdurulamayan burun kanamaları nedeniyle önce JF ve sonrasında topikal adrenalin uygulandığı, kanamanın devam etmesi üzerine JF ile birlikte 8 ml topikal ABS uygulandığı ve epistaksis episodunun bir daha tekrarlamadığı bildirilmiştir (76). Bu olgu sunumunda kullanılan topikal ABS dozunun yüksek olmasına rağmen herhangi bir lokal yan etki ve sistemik toksik

etki görülmediği de rapor edilmiştir. Bu vaka bu ana kadar literatürde bildirilmiş ABS'nin epistaksiste kullanıldığı tek olgudur.

Tüm bu sunular dikkate alındığında ABS nin güçlü bir şekilde kanama durdurucu etkisinin olduğu anlaşılmaktadır. Özellikle faktör eksikliği, trombositopeni gibi kanama diyatezi olan ve bu nedenle kanamanın daha güç kontrol altına alınabildiği olgularda ABS' nin diğer kanama durdurucu ajanlara göre belirgin üstünlüğünün olduğu anlaşılmaktadır. Yapılan araştırmalar ABS'nin bu etkisini bir saniyeden kısa bir sürede protein ağ (network) formasyonunu ve eritrosit agregasyonunu indükleyerek oluşturduğunu göstermektedir. ABS'nin protein ağ (network) formasyonu ve eritrosit formasyonunu indüklerken trombosit ve pıhtılaşma faktörleri üzerinde etki göstermediği bildirilmiştir (67,68,70). Tüm bu araştırma sonuçları kanama diyatezi olan hasta gruplarında ABS'nin etkisini açıklamaktadır. Ayrıca yapılan çalışmalarda ABS nin sistemik ve lokal toksik etkisi gösterilememiştir (70,72,76). Bu çalışmada gerek kanama durdurucu özelliği gösterilmiş olan gerekse bildirilen yan etkisi olmayan ABS'nin kanamanın lokal tedavisinde kullanılan ve fakat çeşitli boyutlarda yan etkileri olabilen AL ve JF ile kanamanın kontrol süresi ve dokuda oluşturdukları histopatolojik bulguları yönünden ele alındığı tek kör bir protokol uygulandı. Kanama durma süresi ele alındığında kanamanın ABS, AL, JF ve SF uygulanan gruplarda sırasıyla $38,57 \pm 5,53$, $102,85 \pm 11,06$, $111,42 \pm 41,40$ ve $227,14 \pm 17,14$ saniyede durduğu saptandı (Tablo 4). Tavşanların fizyolojik kan pıhtılaşma süreleri ortalama 210 (60-360) sn'dir (88). Normal pıhtılaşma süresi ile karşılaştırıldığında ABS uygulanan grubun ortalama kanama durma süresinin tavşanda pıhtılaşma süresinin alt sınırının da altında olduğu gözlemlendi. Bu da bize ABS'nin JF, AL ve kontrol grubuna göre kanamayı durdurmada daha etkili olduğunu göstermektedir. ABS uygulanan grubun kanama durma süresi diğer 3 gruba göre anlamlı olarak düşüktü. Bu sonuçlar ABS nin burun kanamasını durdurmadaki etkinliğinin AL, JF ve SF' e göre daha fazla olduğunu göstermiştir. Kanamayı durdurma süresindeki istatistiksel anlamlı olan bu bulgular kanama diyatezli hastalar yanı sıra normal popülasyonda da kullanılabilirliğini destekler niteliktedir. Ayrıca bildirilen toksik etkisinin olmaması da JF nin skar ve granülasyon dokusu oluşturması, TŞS neden olması gibi yan etkileri ve AL nin de kardiyak aritmi,

kan basıncını arttırma riski gibi olumsuzlukları nedeniyle de üstünlük sağlayabilir. Ayrıca kanama durdurucu etkisi yanı sıra ABS'deki bitki ekstralarının antiinflamatuvar, antioksidan, antitümör, antiaterosklerotik ve vazodilatatör etkilerinin olduğu bildirilmiştir (71). Bu etkileri de özellikle enfeksiyon riskini ve ona bağlı problemleri azaltabileceği varsayımıyla ABS'nin diğer iki ajana üstünlüğü olarak gösterilebilir.

Bu çalışmada ajan uygulanan kanama alanlarından alınan örneklerde oluşan histopatolojik değişiklikler de araştırıldı. Histopatolojik değerlendirmeler için biyopsi materyalleri HE ve PTAH ile boyandı. HE ile boyanan kesitler ışık mikroskopu altında değerlendirildi. SF, AL ve JF uygulanmış gruplarda kesi hatlarında benzer histomorfolojik görünüm mevcuttu (Resim 6-8). Bu materyallerde kesi hattında minimal fibrin ve az sayıda ekstravaze eritrositler saptandı. Kesi hattına ABS uygulanan grupta ise kesi dudaklarının arasını dolduran asellüler, koyu eozinofilik amorf madde görüldü (Resim 9).

Histokimyasal bir boyama yöntemi olan PTAH, fibrin, glial fibriller ve kas dokuyu göstermek için kullanılmaktadır (89). Bu çalışmada bütün grupların kesi hattındaki fibrin veya fibrin benzeri amorf maddenin fibrin olup olmadığını ayırt etmek için preparatlar PTAH boyası ile boyandı. Fibrin dokusu PTAH ile mavi renkte fibriller boyanmaktadır (89). Kesitler PTAH ile boyandıktan sonra SF, AL ve JF gruplarında fibrin varlığı saptandı (Resim 11-13). ABS grubunda ise HE kesitlerde görülen amorf maddenin PTAH ile boyanmadığı görüldü (Resim 14). Bu bulgular Goker ve ark.nın invitro çalışmasında bildirdikleri ABS'nin protein ağ (network) formasyonu ve eritrosit agregasyonu sağlayarak kanamayı durdurduğu yönündeki bulguları destekler niteliktedir.

SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmada, tavşanlarda deneysel epistaksis modelinde Ankaferd Blood Stopper'in kanama durdurucu etkisinin epistaksisin rutin tedavisinde kullanılan bazı materyallerle karşılaştırılması planlanmıştır. Ayrıca biyopsi materyallerinin histopatolojik incelenmesi ile dokudaki ve pıhtı formasyonundaki değişikliklerin saptanması tasarlanmıştır. Çalışma sonunda elde edilen bulgulara göre:

- 1- Ankaferd Blood Stopper, epistaksisin klasik tedavisinde kullanılan adrenalin+lidokain kombinasyonu ve jelatin foam'dan daha etkin bir ajandır. ABS, kontrol grubunda ortalama kanama durma süresini $227,14 \pm 17,14$ sn'den $38,57 \pm 5,53$ sn'ye düşürmüştür.
- 2- Biyopsi materyallerinin Hematoksilen-eozin ile boyama sonrasında Kontrol, Adrenalin+lidokain ve Jelatin foam uygulanmış gruplarda kesi hatlarında minimal fibrin ve az sayıda ekstravaze eritrositler saptandı. ABS uygulanan grupta ise kesi dudaklarının arasında asellüler, koyu eozinofilik amorf madde görüldü. Bu nedenle bütün grupların kesi hattındaki fibrin benzeri amorf maddenin fibrin olup olmadığını ayırt etmek için PTAH ile boyandı. PTAH boyası ile SF, JF ve AL gruplarında minimal fibrin saptandı. ABS grubunda ise HE kesitlerde görülen amorf madde PTAH ile boyanmadı. Bu bulgu ABS'nin kesi hattındaki kanamayı durdurmadaki etkisini fibrin dışında oluşturduğu protein ağı üzerinden yaptığı şeklindeki yayınları destekler niteliktedir.

Bu sonuçlar neticesinde, son birkaç yıldır diş cerrahisi ve eksternal kanamalarda kanama durdurucu olarak ruhsatlanan ve sınırlı sayıda çalışma ve olgu sunumu ile etkinliği gösterilen ABS'nin, deneysel epistaksis modelinde de etkinliği gösterilmiş olup insanlarda da etkin olması kuvvetle muhtemeldir. Ayrıca fibrin ağ dışında amorf bir yapı üzerinden etki göstermesi nedeniyle kanama diatezi olan hastalardaki epistaksisin tedavisinde de etkili olabilmesi muhtemeldir. Bu muhtemel etkilerin ispatı için daha detaylı insan çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır.

ÖZET

ANKAFERD BLOOD STOPPER'İN EPİSTAKSİS KONTROLÜ ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ (Deneysel Çalışma)

Amaç: Bu tek-kör çalışmada; ABS'nin kanama durdurucu etkisinin tavşanlarda oluşturulan deneysel epistaksis modelinde değerlendirilmesi ve biyopsi materyallerinin histopatolojik incelenmesi ile de dokuda oluşabilecek değişikliklerin saptanması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Toplam 28 tane Yeni Zellanda tavşanı her biri 7 tavşandan oluşmak üzere ABS grubu, JF grubu, AL grubu ve serum fizyolojik (SF) grubu olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Her tavşanın burun sağ pasaj septum ön bölümüne yaklaşık 1 cm'lik mukoza insizyonu yapıp kanama sağlandı. Daha sonra 0.5 cc Ankaferd Blood Stopper (ABS) emdirilmiş 1x1 cm'lik pamuklar, 0.5 cc 0.0125 mg/ml adrenalin + 20 mg/ml lidokain (AL) AL emdirilmiş 1x1 cm'lik pamuklar, 0.5 cc SF emdirilmiş 1x1 cm lik pamuklar ve 1x1 cm'lik jelatin foam (JF) kanama bölgesine uygulandı. Kanama durma süreleri kayıt edildi. Kanama durduktan 10 dakika sonra insizyon bölgesini içine alacak 0.5 cm'lik biyopsiler histopatolojik incelemeye gönderildi.

Bulgular: Tavşanlardaki kanama durma süreleri kayıt edildi. ABS, AL, JF ve SF'in kanama durma süreleri sırası ile; $38,57 \pm 5,53$, $102,85 \pm 11,06$, $111,42 \pm 15,64$ ve $227,14 \pm 17,14$ saniye olarak kayıt edildi. İkili gruplar arasında yapılan istatistiksel analizler sonucunda; AL grubunun kanama durma süreleri ile

JF uygulanan grubun kanama durma süreleri arasında anlamlı farklılık bulunmazken ($p>0,05$), diğer tüm ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptandı ($p<0,05$)

Hematoksilen-eozin (HE) ve Fosfotungusitik asit hematoxilen (PTAH) boyamalar sonucunda elde edilen sonuçlara göre; Kesi dudakları arasında SF, JF ve AL gruplarında minimal fibrin saptanırken ABS grubunda ise HE kesitlerde görülen koyu eosinofilik maddenin fibrin olmadığı saptandı.

Sonuç: Kanama durdurucu olarak etkinliği gösterilen ABS, burun kanamasında uygulanan bazı lokal ajanlara göre daha kısa sürede etki göstermektedir. Kesi alanında elde edilen histopatolojik bulgular da etkisini protein ağ (network) formasyonu oluşturmak gibi farklı bir yoldan gerçekleştirdiği yönündeki tezleri desteklemektedir. Bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Epistaksis, Ankaferd Blood Stopper, tavşan, adrenalin, lidokain

SUMMARY

THE EVALUATION OF THE EFFECT OF ANKAFERD BLOOD STOPPER ON CONTROLLING EPISTAXIS (Experimental Study)

Purpose: In this single-blind study, it was aimed to evaluate the hemostatic effect of Ankaferd Blood Stopper (ABS) in an experimental epistaxis model created in rabbits and to determine the changes than may occur in tissues through histopathologic examination of biopsy samples.

Material and Method: Totally 28 New Zealand rabbits were divided into four groups, ABS group, gelatin foam (GF) group, 0.0125 mg/ml adrenalin + 20 mg/ml lidocaine (AL) group and serum physiologic (SP) group, each consisting of seven rabbits. With a mucosal incision, approximately 1 cm in length, on anterior part of the septum in the right nasal passage of each rabbit, bleeding was achieved. Then, 1x1 cm cotton pieces soaked with 0.5 cc of ABS, 0.5 cc of AL and 0.5 cc of SP and a GF 1x1 cm in size were applied to the bleeding area. The period required for hemostasis was recorded. Biopsy samples in 0.5 cm in size including the incision area were obtained 10 min after hemostasis and sent for histopathologic examination.

Findings: The interval for hemostasis in rabbits was recorded. The times required for hemostasis in ABS, AL, GF and SP groups were recorded to be 38.57 ± 5.53 , 102.85 ± 11.06 , 111.42 ± 15.64 and 227.14 ± 17.14 seconds, respectively. In statistical analyses between paired groups, there were no

significant differences between the times for hemostasis of AL group and GF group ($p>0.05$); whereas statistically significant differences were found in all other paired comparisons ($p<0.05$).

As a consequence of the results obtained by staining with hematoxylin eosin (HE) and phosphotungstic acid hematoxylin (PTAH), minimal fibrin was determined between the incision edges in SP, GF and AL groups, whereas it was determined that the dark eosinophilic material seen on HE sections in ABS group was not fibrin.

Conclusion: ABS, proven its efficacy as a hemostatic agent, shows its effectiveness quicker than some local agents used in epistaxis. The histopathologic findings demonstrated in the incision area support the hypothesis of that it effects via a different mechanism of action, e.g. creating a protein network formation. Further studies are needed on this issue.

Key Words: Epistaxis, Ankaferd Blood Stopper, rabbit, epinephrine, lidocaine.

KAYNAKLAR

- 1-Alvi A, Joyner-Triplett N. Acute epistaxis. How to spot the source and stop the flow. Postgrad Med. 1996;99(5):83-96.
- 2-Tan LKS, Calhoun KH. Epistaxis. Med Clin North Am. 1999;83(1):43-56.
- 3-Özturan O. Epistaksis. İçinden: Çelik O. (editör). Kulak Burun Boğaz hastalıkları ve Baş Boyun cerrahisi. Turgut Yayıncılık, İstanbul. 2002: 357-67.
- 4-Pollice PA, Yoder MG. Epistaxis: a retrospective review of hospitalized patients. Otolaryngol Head Neck Surg. 1997;117(1):49-53.
- 5-Elahi MM, Parnes LS, Fox AJ, Pelz DM, Lee DH. Therapeutic embolization in the treatment of intractable epistaxis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1995;121(1):65-9.
- 6-Tuncer I, Doganay L, Ozturk O. Instant control of fundal variceal bleeding with a folkloric medicinal plant extract: Ankaferd Blood Stopper. Gastrointest Endosc. 2009 Nov 16.
- 7-Cummings C.W, Fredrickson J.M, Harkerlee A, Koruse Charles J, Schüller DE. Otolaryngology Head and Neck Surgery Third Edition, 1998; Volume 2
- 8-Ballenger J.J. Diseases of the Nose, Throat, Ear, Head and Neck 13th. Edition. Lea and Febiger Philadelphia, 1985; 1-25
- 9-Sobotta İnsan Anatomisi Atlası. Türkçe 3. basım. Cilt 1:62-65
- 10-Çakır N. Otolaringoloji, Baş ve Boyun Cerrahisi. İkinci Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi; 1999, 153-159.
- 11-Lessard ML, Daniel RK. Surgical anatomy of septorhinoplasty. Arch Otolaryngol 1985; (1): 25-9.
- 12-Sheen JH, Middle crus. The missing link in alar cartilage anatomy. Perspect Plast Surg 1991; 5: 31-34.
- 13-Ress T.D. Anatomy of the nose. In Aesthetic Plastic Surgery, D.S. (ed): 1980; Vol-1 Chap.6. 52-65.
- 14-Yuca K. Nazal cerrahi anatomi. İçinden: Ünlü H.H (editör). Septorinoplastiler, Türk Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Vakfı , 2009; 1-17.
- 15-Ural A. Nazal septumun cerrahi anatomisi. İçinden: Önerci M. (editör). Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi'nde Güncel Yaklaşım. Cilt 2- sayı 3. 2006; 9-12.
- 16-Önerci M, Ünal ÖF. Konka Hastalıkları ve Cerrahisi. Ankara, 2001:9-24.

- 17-Kim SS, Lee JG, Kim KS, Kim HU, Chung IH, Yoon JH. Computed tomographic and anatomical analysis of the basal lamellas in the ethmoid sinus. *Laryngoscope*. 2001;111(3):424-9.
- 18-Akçam T, Gerek M. Orta çatı ve Nazal Valv Cerrahisi. İçinden: Ünlü H.H (editör). *Septorinoplastiler, Türk Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Vakfı*, 2009; 61-78.
- 19-Akçalı Ç. Nazal Septum Hastalıkları. İçinden: Çelik O. (editör). *Kulak Burun Boğaz hastalıkları ve Baş Boyun cerrahisi*.Turgut Yayıncılık, İstanbul. 2002: 434-444.
- 20-Ritter FN. The vasculature of the nose. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1970;79(3):468-74.
- 21-Özcan M. Burun Anatomisi ve Fizyolojisi. İçinden: Koç Can (Editör) *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi*, Güneş Kitabevi Ankara 2004:455-460.
- 22- Önerci M. Paranasal sinüs fizyolojisi. İçinden: *Endoskopik Sinüs Cerrahisi 1. Baskı*. Kutan ofset. Ankara. 1996: 13-18.
- 23-Özcan C. Epistaksis. İçinden: Koç Can (Editör) *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi*, Güneş Kitabevi Ankara 2004:479-93.
- 24- Gifford TO, Orlandi RR. Epistaxis. *Otolaryngol Clin North Am*. 2008;41(3):525-36.
- 25-Shaheen OH. Arterial epistaxis. *J Laryngol Otol*. 1975;89(1):17-34.
- 26-Middleton PM. Epistaxis. *Emerg Med Australas*. 2004;16(5-6):428-40.
- 27-Petruson B. Epistaxis in childhood. *Rhinology*. 1979;17(2):83-90.
- 28-Pope LE, Hobbs CG. Epistaxis: an update on current management. *Postgrad Med J*. 2005;81(955):309-14.
- 29-Ünlü Y. Epistaksis Etiyolojisi. Ünlü Y. (editör). *Epistaksis özel sayısı. Türkiye Klinikleri Kulak Burun Boğaz Dergisi*. 2007; 3(10):8-11.
- 30-Mahmood S, Lowe T. Management of epistaxis in the oral and maxillofacial surgery setting: An update on current practice. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2003;95(1):23-9.
- 31-Kalan A, Tariq M. Foreign bodies in the nasal cavities: a comprehensive review of the aetiology, diagnostic pointers, and therapeutic measures. *Postgrad Med J*. 2000;76(898):484-7.
- 32-Werman HA. Removal of foreign bodies of the nose. *Emerg Med Clin North Am*. 1987;5(2):253-63.
- 33-Massick D, Tobin JE.Epistaksis. İçinden: Koç C. (çeviri ed.) *Cummings Otolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi*. Dördüncü baskı. Güneş Tıp Kitabevleri. Ankara. 2007: 942-61.
- 34-O'Reilly BJ, Simpson DC, Dharmaratnam R. Recurrent epistaxis and nasal septal deviation in young adults. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1996 ;21(1):12-4.
- 35-Ada M. Epistaksis, Septum Perforasyonu ve Yüz Cildi. *Otolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi*. Şenocak D. (çeviri editörü). *Nobel Tıp Kitabevleri*, 15. Baskı. İstanbul. 2000: 153-57.
- 36- Murray AB, Milner RA. Allergic rhinitis and recurrent epistaxis in children. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1995;74(1):30-3.
- 37- Watson MG, Shenoi PM. Drug-induced epistaxis? *J R Soc Med*. 1990;83(3):162-4.
- 38- Tay HL, Evans JM, McMahan AD, MacDonald TM. Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and epistaxis. A regional record linkage case control study. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1998;107(8):671-4.

- 39-McGarry GW, Gatehouse S, Vernham G. Idiopathic epistaxis, haemostasis and alcohol. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1995;20(2): 174-7.
- 40- Kurtsoy A. Epistaksise Neden Olan İntrakraniyal anevrizmalar. Ünlü Y. (editör). Epistaksis özel sayısı. *Türkiye Klinikleri Kulak Burun Boğaz Dergisi.* 2007; 3(10): 32-35.
- 41-Herkner H, Laggner AN, Müllner M, Formanek M, Bur A, Gamper G, Woisetschläger C, Hirschl MM. Hypertension in patients presenting with epistaxis. *Ann Emerg Med.* 2000;35(2):126-30.
- 42- Kaygusuz İ, Karlıdağ T, Keleş E ve ark. Hastaneye Yatırılarak Tedavi Edilen 68 Epistaksisli Hastanın Retrospektif Analizi. *Fırat Tıp Dergisi* 2004;9:82-5.
- 43- Kucik CJ, Clenney T. Management of epistaxis. *Am Fam Physician.* 2005;15;71(2):305-11.
- 44-Wantke F, Focke M, Hemmer W, Tschabitscher M, Gann M, Tappler P, Götz M, Jarisch R. Formaldehyde and phenol exposure during an anatomy dissection course: a possible source of IgE-mediated sensitization? *Allergy.* 1996;51(11):837-41.
- 45-Miman MC. Epistaksisli Hastaya Klinik Yaklaşım. Ünlü Y(editör). Epistaksis özel sayısı. *Türkiye Klinikleri Kulak Burun Boğaz Dergisi.* 2007; 3(10): 48-52.
- 46-Leong SC, Roe RJ, Karkanevatos A. No frills management of epistaxis. *Emerg Med J.* 2005;22(7):470-2.
- 47-Erdem T. Septoplasti ve Septorinoplasti Sonrası Kullanılan Nazal Tamponlar ve Stentler. *Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi'nde Güncel Yaklaşım.* Cilt 2, Sayı 3. 2006: 46-52.
- 48-Ark N, Aktaş D. Epistaksiste tampon kullanımı. Ünlü Y(editör). Epistaksis özel sayısı. *Türkiye Klinikleri Kulak Burun Boğaz Dergisi.* 2007; 3(10): 62-8.
- 49-Uslu SS, İleri F, Köybaşıoğlu A, Celik H, Sargon M, Ozbilen S. Scanning electron microscopy of hydroxylated polyvinyl acetal and conventional gauze strip nasal packing materials. *Am J Rhinol.* 2001;15(2):91-4.
- 50-Weber R, Keerl R, Hochapfel F, Draf W, Toffel PH. Packing in endonasal surgery. *Am J Otolaryngol.* 2001;22(5):306-20.
- 51- Badran K, Malik TH, Belloso A, Timms MS. Randomized controlled trial comparing Merocel and RapidRhino packing in the management of anterior epistaxis. *Clin Otolaryngol.* 2005;30(4):333-7.
- 52-Watson MG, Campbell JB, Shenoi PM. Nasal surgery: does the type of nasal pack influence the results? *Rhinology.* 1989;27(2):105-11.
- 53-Morgan NJ, Soo G, Frain I, Nunez DA. Do ventilated packs reduce post-operative eustachian tube dysfunction? *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1995;20(5):411-2.
- 54-Wetmore SJ, Scrima L, Hiller FC. Sleep apnea in epistaxis patients treated with nasal packs. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1988;98(6):596-9.
- 55-Selimoğlu E, Sütbeyaz Y, Aktan B, Kürşad H, Öztürk A ve ark. Nazal Tamponun Kan gazları Üzerindeki Etkileri. *Kulak Burun Boğaz Bülteni.* 1995;1(1): 3-6.
- 56-Ünal A, Kaynar L. Koagülasyon bozuklukları. Ünlü Y(editör). Epistaksis özel sayısı. *Türkiye Klinikleri Kulak Burun Boğaz Dergisi.* 2007; 3(10): 36-40.
- 57- Ghaheri BA, Fong KJ, Hwang PH. The utility of bipolar electrocautery in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;134(6):1006-9.

- 58- Kanlıkama M, Karataş E. Epistaksiste Arter Ligasyonu. Ünlü Y(editör). Epistaksis özel sayısı. Türkiye Klinikleri Kulak Burun Boğaz Dergisi. 2007; 3(10): 72-5.
- 59-Douglas SA, Gupta D. Endoscopic assisted external approach anterior ethmoidal artery ligation for the management of epistaxis. J Laryngol Otol. 2003;117(2):132-3.
- 60-O'Flynn PE, Shadaba A. Management of posterior epistaxis by endoscopic clipping of the sphenopalatine artery. Clin Otolaryngol Allied Sci. 2000;25(5):374-7.
- 61-Waldrón J, Stafford N. Ligation of the external carotid artery for severe epistaxis. J Otolaryngol. 1992;21(4):249-51.
- 62-Vitek J. Idiopathic intractable epistaxis: endovascular therapy. Radiology. 1991;181(1):113-6.
- 63-Tomizawa Y. Clinical benefits and risk analysis of topical hemostats: a review. J Artif Organs. 2005;8(3):137-42.
- 64- Hellström S, Salén B, Stenfors LE. Absorbable gelatin sponge (Gelfoam) in otosurgery: one cause of undesirable postoperative results? Acta Otolaryngol. 1983;96(3-4):269-75.
- 65-Cura O. Orta Kulak Cerrahisinde Değer Taşıyan Özellikler. Türk Otolarengoloji Arşivi, 2002; 40(2): 125-136.
- 66-Kayaalp OS (editör). Anestezi. İçinden:Türkiye İlaç Klavuzu. Turgut Yayıncılık ve Ticaret A.Ş. 2005: 601-620.
- 67-Goker H, Haznedaroglu IC, Ercetin S, Kirazli S, Akman U, Ozturk Y, Firat HC. Haemostatic actions of the folkloric medicinal plant extract Ankaferd Blood Stopper. J Int Med Res. 2008;36(1):163-70.
- 68-Haznedaroglu BZ, Haznedaroglu IC, Walker SL, Bilgili H, Goker H, Kosar A, Aktas A, Captug O, Kurt M, Ozdemir O, Kirazli S, Firat HC.Ultrastructural and Morphological Analyses of the In Vitro and In Vivo Hemostatic Effects of Ankaferd Blood Stopper. Clin Appl Thromb Hemost. 2009 Oct 14.
- 69- Kurt M, Akdogan M, Onal IK, Kekilli M, Arhan M, Shorbagi A, Aksu S, Kurt OK, Haznedaroglu IC. Endoscopic topical application of Ankaferd Blood Stopper for neoplastic gastrointestinal bleeding: A retrospective analysis. Dig Liver Dis. 2009 Jun 18.
- 70-Bilgili H, Captug O, Kosar A, Kurt M, Kekilli M, Shorbagi A, Kurt OK, Ozdemir O, Goker H, Haznedaroglu I. Oral Systemic Administration of Ankaferd Blood Stopper Has No Short-Term Toxicity in an in Vivo Rabbit Experimental Model. Clin Appl Thromb Hemost. 2009 Jul 14.
- 71-Cipil HS, Kosar A, Kaya A, Uz B, Haznedaroglu IC, Goker H, Ozdemir O, Koroglu M, Kirazli S, Firat HC. In vivo hemostatic effect of the medicinal plant extract Ankaferd Blood Stopper in rats pretreated with warfarin. Clin Appl Thromb Hemost. 2009;15(3):270-6.
- 72- Teker AM, Korkut AY, Gedikli O, Kahya V. Prospective, controlled clinical trial of Ankaferd Blood Stopper in children undergoing tonsillectomy. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2009;73(12):1742-5.
- 73-Oner A, Dogan M, Kaya A, Sal E, Bektas MS, Yesilmen O, Ayhan H, Acikgoz M. New Coagulant Agent (Ankaferd Blood Stopper) for Open Hemorrhages in Hemophilia With Inhibitor. Clin Appl Thromb Hemost. 2009 Jun 14.

- 74-**Ibis M, Kurt M, Onal IK, Haznedaroglu IC. Successful management of bleeding due to solitary rectal ulcer via topical application of Ankaferd blood stopper. *J Altern Complement Med.* 2008;14(9):1073-4.
- 75-**Kurt M, Kacar S, Onal IK, Akdogan M, Haznedaroglu IC. Ankaferd Blood Stopper as an effective adjunctive hemostatic agent for the management of life-threatening arterial bleeding of the digestive tract. *Endoscopy.* 2008 Sep;40
- 76-**Kurt M, Oztas E, Kuran S, Onal IK, Kekilli M, Haznedaroglu IC. Tandem oral, rectal, and nasal administrations of Ankaferd Blood Stopper to control profuse bleeding leading to hemodynamic instability. *Am J Emerg Med.* 2009;27(5):631.
- 77-**Hussain G, Iqbal M, Shah SA, Said M, Sanaullah, Khan SA, Iqbal M, Zaman J. Evaluation of aetiology and efficacy of management protocol of epistaxis. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2006;18(4):63-6.
- 78-**Wormald PJ, Athanasiadis T, Rees G, Robinson S. An evaluation of effect of pterygopalatine fossa injection with local anesthetic and adrenalin in the control of nasal bleeding during endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol.* 2005;19(3):288-92.
- 79-**Ciftci F, Pocan S, Karadayi K, Gulecek O. Local versus general anesthesia for external dacryocystorhinostomy in young patients. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2005;21(3):201-6.
- 80-**Moshaver A, Lin D, Pinto R, Witterick IJ. The hemostatic and hemodynamic effects of epinephrine during endoscopic sinus surgery: a randomized clinical trial. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;135(10):1005-9.
- 81-**Thevasagayam M, Jindal M, Allsop P, Oates J. Does epinephrine infiltration in septoplasty make any difference? A double blind randomised controlled trial. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2007;264(10):1175-8.
- 82-**Schonauer C, Tessitore E, Barbagallo G, Albanese V, Moraci A. The use of local agents: bone wax, gelatin, collagen, oxidized cellulose. *Eur Spine J.* 2004;13 Suppl 1:S89-96.
- 83-**Rossmann JA, Rees TD. A comparative evaluation of hemostatic agents in the management of soft tissue graft donor site bleeding. *J Periodontol.* 1999;70(11):1369-75.
- 84-**Blinder D, Manor Y, Martinowitz U, Taicher S, Hashomer T. Dental extractions in patients maintained on continued oral anticoagulant: comparison of local hemostatic modalities. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1999;88(2):137-40.
- 85-** Petersen JK, Krogsgaard J, Nielsen KM, Nørgaard EB. A comparison between 2 absorbable hemostatic agents: gelatin sponge (Spongostan) and oxidized regenerated cellulose (Surgicel). *Int J Oral Surg.* 1984;13(5):406-10.
- 86-**Mauriello JA Jr, Vadehra VK. External dacryocystorhinostomy without mucosal flaps: comparison of petroleum jelly gauze nasal packing with gelatin sponge nasal packing. *Ophthalmic Surg Lasers.* 1996;27(7):605-11.
- 87-**Al B, Yildirim C, Cavdar M, Zengin S, Buyukaslan H, Kalender ME. Effectiveness of Ankaferd blood stopper in the topical control of active bleeding due to cutaneous-subcutaneous incisions. *Saudi Med J.* 2009;30(12):1520-5.
- 88-**Morton DB, Abbot D, Barclay R, Close BS, Ewbank R et al. Removal of blood from laboratory mammals and birds. First report of the

BVA/FRAME/RSPCA/UFAW Joint Working Group on Refinement. *Lab Anim.* 1993;27(1):1-22.

89-Wilson L, Gamble M. The Hematoxylins and Eosin. In: Bancroft JD, Gamble M, ed(s). *Theory and Practice of Histological Techniques*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone 2002: 125-138.

