

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

**PLATELET RİCH PLAZMA’NIN (PRP) NAZAL MUKOZADA
YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Bilal SARATAŞ

UZMANLIK TEZİ

KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. Mustafa TÜZ

Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi araştırma projeleri yönetim birimi tarafından 4041-TU1-14 proje numarası ile desteklenmiştir.

ISPARTA - 2015

ÖNSÖZ

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

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

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

Canım anneme, babama ve kardeşime çok sevdiğim değerli eşim Şadiye SARATAŞ'a teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Bilal SARATAŞ

Isparta-2015

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR	v
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
RESİMLER DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Burun Histolojisi	3
2.2. Burun Anatomisi	5
2.2.1. Burun İskeletinin Kemik Kısmı	5
2.2.2. Burun İskeletinin Kıkırdak Kısmı	5
2.2.3. Burun Dış Kısm Kasları	7
2.2.4. Burun Boşluğu	7
2.2.4.1. Konkalar	8
2.2.5. Burnun Kanlanması.....	9
2.2.6. Burnun Sinirsel İnnervasyonu.....	10
2.2.7. Paranasal Sinüslerin Anatomisi	10
2.3. Burun ve Paranasal Sinüslerin Fizyolojisi	12
2.3.1. Solunum	12
2.3.2. Solunum Havaasının Süzülmesi	12
2.3.3. Havanın Isıtılması ve Nemlendirilmesi.....	13
2.3.4. Koku.....	13
2.3.5. Savunma ve Bağışıklık.....	13
2.3.6. Konuşma ve Ses Üretimi.....	13
2.3.7. Estetik.....	13
2.4. Yara İyileşmesi.....	14
2.4.1. Sitokinler ve Büyüme Faktörleri.....	14
2.4.2. Yara İyileşmesinde Genel Kurallar	15
2.4.2.1. Koagülasyon.....	15
2.4.2.2. İnflamasyon.....	16
2.4.2.3. Hücre Proliferasyonu ve Matriks Oluşumu.....	16

2.4.2.4. Remodeling	18
2.4.3. Nazal Yara İyileşmesinde İnvitro Modeller	18
2.5. Trombositten Zengin Plazma (PRP-TZP)	19
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	22
3.1. Deneye Hazırlık	22
3.2. Kullanılan Kimyasallar	22
3.3. Deney Hayvanlarının Seçimi	22
3.4. Deney Gruplarının Oluşturulması	23
3.5. Deney Prosedürünün Oluşturulması	24
3.6. PRP'nin Hazırlanması	25
3.7. Histopatolojik İnceleme	28
3.8. İstatistiksel Değerlendirme.....	32
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	43
ÖZET.....	49
SUMMARY	50
KAYNAKLAR	51

SİMGELER ve KISALTMALAR

- EGF** : Epitelyal büyüme faktörü
FESC : Fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi
FGF : Fibroblast büyüme faktörü
IG : İmmünglobulin
IL : İnterlökin
H&E : Hematoksilen-Eozin
M&T : Masson-Trikrom
MNHİ : Mononükleer hücre infiltrasyonu
PDGF : Platelet kaynaklı büyüme faktörü
TNF : Tümör nekrozis faktör
VEGF : Vasküler endotelyal büyüme faktörü
TGF : Transforming büyüme faktörü
IGF : İnsülin benzeri büyüme faktörü
EGF : Epidermal büyüme faktörü
PRP : Platelet rich plasma
FGF : Fibroblast büyüme faktörü

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. PRP içeriğindeki büyüme faktörleri ve etkileri.....	21
Tablo 2. Histopatolojik skorlama 1	31
Tablo 3. Histopatolojik skorlama 2	32

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. 1. haftada inflamasyon derecelerine göre grupların dağılımı	33
Şekil 2. 1. haftada ödem pozitifliğine göre grupların dağılımı	34
Şekil 3. 1. haftada konjesyon pozitifliğine göre grupların dağılımı	35
Şekil 4. 1. haftada goblet hücresi hiperplazisi pozitifliğine göre grupların dağılımı.	36
Şekil 5. 1. haftada yassı epitel hücre metaplazisi pozitifliğine göre grupların dağılımı	36
Şekil 6. 1. haftada silya kaybı derecelerine göre grupların dağılımı	37
Şekil 7. 1. haftada fibrozis derecelerine göre grupların dağılımı.....	38
Şekil 8. 3. haftada ödem pozitifliğine göre grupların dağılımı	39
Şekil 9. 3. haftada konjesyon pozitifliğine göre grupların dağılımı	39
Şekil 10. 3. haftada goblet hücre hiperplazisis pozitifliğine göre grupların dağılımı	40
Şekil 11. 3. haftada yassı epitel hücre metaplazisi varlığına göre grupların dağılımı	40
Şekil 12. 3. haftada inflamasyon derecelerine göre grupların dağılımı	41
Şekil 13. 3. haftada silya kaybı derecelerine göre grupların dağılımı	41
Şekil 14. 3. haftada fibrozis derecelerine göre grupların dağılımı.....	42

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Deney hayvanlarının yaşam ortamı	23
Resim 2. Yara modeli oluşturulması (Fırçalama tekniği).....	25
Resim 3. PRP grubunda kulak marjinal veninden kan alınması.....	26
Resim 4. Santrifüj işlemi	26
Resim 5. Birinci santrifüj işlemi sonrası eppendorf tüpündeki görünüm.....	27
Resim 6. İkinci santrifüj işlemi sonrası eppendorf tüpündeki görünüm.....	27
Resim 7. Nazal septumun çıkarılması. Nazal dorsum cildi açılarak nazal çatı ortaya çıkarıldı.	28
Resim 8-a. Nazal septumun çıkarılması. Septum orta hatta serbestleştiriliyor.	29
Resim 8-b. Nazal septumun çıkarılması. Septum orta hatta serbestleştiriliyor.	29
Resim 9-a. Nazal septumun çıkarılması. Septum tabandan serbestleştiriliyor.....	30
Resim 9-b. Nazal septumun çıkarılması. Septum tabandan serbestleştiriliyor.	30
Resim 10. Septal kartilajın üzerindeki mukoperikondrium ile birlikte serbestleştirilmiş görüntüsü.....	31
Resim 11. Kontrol grubu 1. hafta yoğun inflamasyon.....	34
Resim 12. PRP 1. hafta grubunda belirgin ödem.....	35
Resim 13. Kontrol 1. hafta grubunda skuamoz metaplazi, silya kaybı ve konjesyon	37
Resim 14. PRP grubu 1. hafta fibrozis izlenmedi.....	38
Resim 15. Kontrol grubu 3. hafta yoğun fibrozis	42

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Akut yara iyileşmesinin ilk aşaması doku hasarından hemen sonra başlayan hemostaz ve geçici yara matriksi oluşumudur. Sonrasında bu faz inflamasyon sürecini başlatır. İnflamasyon fazının erken evresinde nötrofil, geç evresinde monosit aktivitesi mevcuttur. Proliferasyon fazına gelindiğinde ise yara yüzeyinin iyileştirilmesi, granülasyon dokusu oluşumu ve damarsal yapıların restorasyonu gerçekleştirilir. Matürasyon fazında ise extraselüler matriks çeşitli değişikliklere uğrar. Memelilerde yara iyileşmesinde inflamasyon fazının uzunluğu skar dokusu oluşumu ile direkt bağlantılıdır (1).

Nazal mukoza hasarı septoplasti, paranazal sinüs cerrahisi ve epistaksis gibi bir çok klinik durumda karşımıza çıkmaktadır. Mukozanın hasarlandığı bu durumlarda çoğunlukla nazal tamponlama gerekmektedir ancak bu tamponların çıkartılması işleminin kendisi bile ağrı ve mukoza yaralanması yaparak tekrar kanamaya neden olabilmektedir (2). Nazal mukozada epitelizasyon sağlayacak, yara iyileşmesini hızlandıracak oldukça az sayıda madde bilinmektedir.

Plateletler akut yara iyileşmesinde yara yerine gelen ilk hücrelerdendir. Koagülasyon içerisindeki 10 dakikada plateletler içerdikleri granüllerden bir çok protein salgırlar. Bu proteinler yara iyileşmesi sürecinde rol alan hücrelere bağlanarak hücre proliferasyonu, matriks oluşumu, osteoid oluşumu ve kollajen sentezi gibi işlemleri düzenlerler. Platelet rich plasma (PRP) canlının kendi kanından elde edilen platelet içeriği bakımından yoğun otolog bir üründür.

PRP maksillofasiyal cerrahiler, oftalmoloji, nöroşirurji, ortopedik cerrahiler, plastik ve rekonstruktif cerrahiler, diş hekimliği başta olmak üzere klinik birçok alanda doku iyileştirici etkilerinden faydalanılmak amacıyla kullanılmaktadır (3). Literatürde akut travmatik yaralarda (4-7) ve kronik iyileşmeyen yaralarda (8, 9) kullanımına dair bir çok yayın mevcuttur. Cilt (5), oral mukoza (7), kas (10) benzeri birçok dokuda PRP kullanılmış olup, literatürde nazal septal mukoza ile ilgili histopatolojik çalışmaya rastlanmamıştır.

Biz bu çalışmamızda PRP'nin nazal mukozada yara iyileşmesi üzerine olan etkisini araştırıp, nazal mukozanın hasarlandığı durumlarda (septoplasti, endoskopik

sinüs cerrahisi,epistaksis) mukozal yara iyileşmesinin daha hızlı ve kaliteli olmasını sağlayacak ve böylece komplikasyonları minimal seviyede tutabilecek bir tedavi yöntemi elde etmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Burun Histolojisi

Nazal kavitenin 2/3 arka kısmının büyük bir bölümü goblet hücreleri içeren yalancı çok katlı silyalı kolumnar epitel ile döşelidir. Çok sayıda müköz ve seröz gland içeren müköz membranın lamina propriası, altta periost veya perikondriuma yapışıktır. Lamina propria ile solunum yolu epitelini ayıran basal membran diğer bölgelerinkinden daha kalındır. Müköz membranın lamina propriası normalde oldukça vasküler yapıdadır.

Önde vestibül keratinize çok katlı yassı epitel ile döşelidir. Vestibülün kaudal kısmında kıl follikülleri, ter ve yağ bezleri bulunur. Biraz gerisinde, keratinize epitel, non-keratinize yassı hücreli epitel haline gelir. Daha da gerisinde epitel tabakası düzleşir ve yalancı çok katlı silyalı kolumnar epitel başlar. Süperfisyal subepitelyal tabaka, zengin kapiller ağ ile bitişiktir. Daha derindeki arterioller, periglandüler kapillerleri beslerler. Kapiller ve venüller arasında, sayısız venöz sinüs ve boşluklar vardır. Bunlar, kapillerler tarafından her iki sıra arteriollere birleştirilir. Bu sinüs ve boşlukların duvarı, elastik fibrillerle desteklenmiştir ve sirküler ve spiral tarzda seyreden ve otonom sinir sistemi kontrolünde çalışan düz kas lifleri bulunmaktadır. Sinüslerin distal uçlarında sfinkter gibi görev yapan sirküler kas demeti içerirler. Bu yüzden alt ve orta konkayı çevreleyen bu doku için erektil doku terimi sıklıkla kullanılmıştır. Bu vasküler yapı, özellikle alt konkada bulunmakta, daha az oranda olmak üzere, orta konkada, üst konkada ve septumda da bulunmaktadır (11, 12).

Konkalar, goblet hücreler içeren yalancı çok katlı silyalı kolumnar epitel ile örtülüdür. Bunun istisnaları ise alt konkanın ön ucu ve üst konkada lateral yüzüdür. Alt konkada ön ucunda örtü, nazal vestibülde olduğu gibi keratinize olmayan yassı epiteldir. Üst konkada lateral yüzü ise olfaktör mukoza ile örtülüdür (13, 14).

Paranasal sinüsler de solunum epiteli ile kaplıdır ve solunan havanın ısıtılması ve nemlendirilmesinde fonksiyon görürler. Paranasal sinüsleri döşeyen epitel, nazal kavite ile devamlılık gösteren yalancı çok katlı silyalı kolumnar epitel olmakla birlikte, daha az sayıda goblet hücrelerine ve daha ince bir lamina propriaya sahiptir (15).

Burun boşluğu ile sinüslerin histolojisinde çok büyük benzerlikler yanında belirgin farklılıklar da vardır. Burun boşluğu ve sinüsler yalancı çok katlı kolumnar epitel ile örtülüdür. Epitel bazal membran üzerine oturmuş bazal, kolumnar ve goblet hücrelerinden oluşur. Bazal hücreler yüzeye kadar uzanmazlar. Kolumnar hücrelerin yüzeyinde mikrovilluslar ve silyalar bulunur.

Goblet hücrelerinin yüzeyinde ise hücrenin salgı yapıp yapmamasına göre mikrovilluslar bulunur. İstirahat halindeyken goblet hücrelerinin yüzeyi mikrovilluslar ile kaplıdır. Mukus granülleri bir araya gelip toplandıkça ve yavaş yavaş hücre yüzeyine yaklaştıkça mikrovilluslar kaybolur, mukus kitlesi hücre yüzeyinde kabarıklık yapar, hücre yüzeyi açılır, mukus granülü dışarıya atılır, hücre yüzeyi tekrar çökerek eski haline gelir ve yeni bir evre tekrar başlar. Goblet hücreleri daha çok burun boşluğunda yerleşmiştir. Arka etmoid hücrelerde hemen hiç goblet hücresi yoktur. Sinüsler içinde en yoğun olarak goblet hücreleri ön etmoid sinüste bulunurlar. Bununla beraber ön etmoid hücrelerdeki goblet hücresi yoğunluğu, burundakinden tam 15 kez daha azdır. Bazal membran altında submukozada seromüsinöz yapıda müköz bezler yer alır. Bu bezler en çok septum ve konkalar üzerinde ve özellikle koana yakınında mevcuttur. Sinüslerin içinde bu bezler yok denecek kadar azdır. Sadece sinüs ostiumu çevresinde bulunurlar. Bu bezler tüp şeklinde veya birkaç dallı olabilir. Goblet hücrelerinin de yer aldığı kısa bir boşalma kanalıyla yüzeye açılırlar. Sinüs mukozası burun boşluğu ile karşılaştırıldığında daha incedir. Epitel daha kısa boyludur. Bazal membran oldukça incedir, lamina propria yok denecek kadar azdır ve alttaki periostiuma sıkı sıkıya yapışıktır. Bu şekilde gerçek bir mukoperiostium oluşturur. Sinüslerdeki submukozada bulunan kılcal damarların fenestraları daha az olup daha az sıvı transüstasyonu olur. Bu, sinüslerin enfeksiyona daha çok maruz kalmalarının bir nedeni olabilir. Transüstasyonun az olması yanında, serömüsinöz bezlerin ve goblet hücrelerinin de sinüslerde daha az olması müköz sıvının burundan çok daha fazla miktarda salgılandığını göstermektedir (16).

Goblet hücre sayısı konakçının enfeksiyona cevabı olarak rinosinüzitlerde artmaktadır. Artmış mukus üretimi mukozayı fiziksel olarak kaplayıp bakterilere ve inflamatuvar mediatörlere karşı korur (17).

Nazal kavitenin olfaktor segmenti ise koku duyusu için özelleşmiş olfaktor epitel ile kaplıdır. Olfaktor nöroepitel; kribriform lamina, süperior konka ve septumun üst bölümünü kaplar. Lamina propria; mukus salgılayan tubuloalveoler bowman bezleri, kan damarları, bağ dokusu, olfaktor nöronların aksonları bulunur(18).

2.2. Burun Anatomisi

Burun dış görünüşü piramide benzeyen, kemik ve kıkırdak doku üzerine kas, deri ve mukozanın yerleşmesi ile oluşan bir organdır.

2.2.1. Burun İskeletinin Kemik Kısmı

Burun iskeletinin kemik kısmı şu parçalardan oluşur: yanlarda maksillanın frontal çıkıntıları, yukarıda nazal kemikler, önde maksillanın palatin çıkıntısının ön kenarı ve ön nazal spin (19).

Burunun en üst kısmına radiks denir. Radiksin hemen üst kısmında yer alan çökük alan nasion, nazal kemiklerin alt bitiş yeri ise rinion olarak adlandırılır. Nazal kemikler üstte frontal kemiğin nazal kısmı ile frontonazal sütürü oluştururken lateralde maksiller kemiğin frontal çıkıntısı ile birleşirler. Burun iskeletinin kemik kısımları önde apertura priformis denen kemik girişi oluşturur (20).

2.2.2. Burun İskeletinin Kıkırdak Kısmı

Burun iskeletinin kıkırdak kısmı biri tek (septolateral kıkırdak), ikisi çift (alar kıkırdaklar) olmak üzere toplamda üç kıkırdaktan oluşur.

Septolateral kıkırdak ikisi yanda ve biri ortada yer alan laminalardan oluşur. Bu T şeklindeki yapıda orta ve lateral kıkırdaklar arası açı kaudalde 15 dereceden kranialde 90 dereceye ulaşır. Ortada yer alan kısma dörtgene benzeyen yapısından dolayı quadrangüler kıkırdak ya da septal kıkırdak denir. Bu yapı burun orta bölmesinin kıkırdak kısmını oluşturur. Septal kıkırdak arka uçta vomer ve etmoid kemiğin perpendiküler laminası ile devam eder. Bu kıkırdak, aşağı ve ortada sert damak ön kısmı ve ön nazal spine tutunarak stabilite kazanır. Serbest olan ön ucu ise membranöz septum yoluyla kolumellaya bağlıdır (19).

Vomer nazal organ septal kıkırdağın ön nazal çıkıntı ve vomere komşu kısmında yer alır.

Septal kıkırdağın üçgen şeklindeki lateral lamellerine triangüler kıkırdaklar ya da üst lateral kıkırdaklar denir. Bu kıkırdaklar üstte nazal kemiklere, dışta ise maksillanın frontal çıkıntılarına tutunurlar. Üst lateral kıkırdağın serbest kaudal kısmı vestibüle doğru çıkıntı yapar. Serbest kaudal kısımdaki bu kalınlaşma internal nazal valvi oluşturur (19).

Burunun ön alt kısmında yer alan diğer kıkırdak yapılar ise alt lateral kıkırdaklar olarak da bilinen alar kıkırdaklardır. Özellikle burun deliklerinin yapısında yer alarak burun ön kısmının şeklini belirlemede önem arz ederler. Alar kıkırdaklar medial krus, lateral krus ve bu iki kısmı birleştiren dom bölgesi olmak üzere başlıca üç kısımda incelenirler. Karşılıklı iki dom bölgesi birlikte nazal tipi oluşturur.

Medial krus septumun önünde ortada yer alan parçasıdır. Kolumellanın yapısına katılır ve nazal tipi destekler.

Burun deliklerinin dış kısmını oluşturan parçasına lateral krus denir. Lateral kruslar burun kanatlarının yapısına katılırlar. Lateral krusların lateralinde 3-4 adet daha küçük boyutlu minör alar kıkırdaklar bulunabilir (20).

Kolumella, lateral krus, burun tabanı ve burun deliklerinin yumuşak dokusu dış nazal valvi oluşturur.

Burun dış kısmında kıkırdak yapıyı örten deri kalındır ve yağ bezi bakımından yoğundur. Kemik yapıyı örten deri ise daha incedir.

Burun sırtının beslenmesi oftalmik arterin dalı olan dorsal nazal arter ve maksiller arterin dalı olan infraorbital arter tarafından sağlanır. Venöz drenajdan sorumlu yapılar fasiyal ven ve oftalmik vendir. Burun kaslarının motor innervasyonu fasiyal sinir tarafından gerçekleştirilir. Derinin sensöriyel innervasyonunu maksiller sinirin infraorbital dalı, oftalmik sinirin infratrohlear ve nazosilier dalları sağlar.

2.2.3. Burun Dış Kısım Kasları

Nazal piramit ince bir kas tabakası ile örtülüdür. Proserus kası burun kökünde yatay çizgilenmeye sebep olur. Levator labii superioris alaeque nasi kası burun deliklerinin açılmasında rol alır. Nazal kas transvers ve alar olmak üzere iki kısımdan oluşur. Valv alanını genişletebilir. Dilatör nasi kası, nazal kasın alar kısmı ile birlikte burun deliklerini açar. Depressör septi kası membranöz septumu aşağı çeker ve bu sayede burun deliklerini genişletir.

2.2.4. Burun Boşluğu

Burun boşluğu ortada nazal septum olmak üzere iki bölmeden oluşur. Nazal septum genellikle tam orta hatta bulunmaz, bir tarafa doğru eğrilik gösterir. Burun boşluğunun ön arka mesafesi yaklaşık olarak 6 cm kadarken, genişliği üst kısımda 0,5 cm'den alt kısımda 1,5 cm'e kadar değişkenlik gösterebilir (19). Burun boşluğunun önde dış ortama açıldığı yere nares denir. Arkada nazofarenks ile devam eden kısmına ise koana denir.

Vestibül, burun boşluğunun ön kısmında yer alan ve cilt ile kaplı kısmıdır (21). Vestibülü oluşturan yapılar medialde kolumella ve alar kıkırdağın medial krusu, membranöz septum ve kıkırdak septumun ön kısmı iken lateralde ise lateral krus, lateral krusun üst kenarı ve üst lateral kıkırdağın alt kenarı arasında kalan alan olan kul de saktır.

Burun boşluğunun mukoza ile kaplı kısmı iki bölgeye ayrılır. Üst konka karşısındaki mukoza kısmı olfaktör mukoza, geri kalan burun boşluğu ise respiratuar mukozadır (19).

Solunum sırasında en fazla direncin olduğu yer iç nazal valv bölgesidir (21). Valv bölgesi medialde kıkırdak septum ve premaksiller çıkıntı, lateralde üst lateral kıkırdağın alt kenarı ve alt konkanın başı tarafından sınırlanır. Nazal valv açısı ise üst lateral kıkırdak ile septum arasında oluşan açıdır.

Burun boşluğunun iç duvarını oluşturan yapı nazal septumdur ve önden arkaya üç parçada incelenir; membranöz septum, kıkırdak septum ve kemik septum.

Kıkırdak septumu septal kıkırdak oluştururken kemik septumu vomer ve etmoid kemiğin perpendiküler laminası oluşturur.

Burun boşluğunun dış duvarını ise maksilla, sfenoid kemiğin pterigoid çıkıntısı, palatin kemiğin perpendiküler laminası, lakrimal kemiğin iç yüzü ve konkalar oluşturur. Maksillanın frontal çıkıntısı lakrimal kemik ile birleşerek nazolakrimal kanalı oluşturur. Bu kanal alt meatusa açılır. Palatin kemiğin perpendiküler laminası alt ve orta konka ile birleşir. Ayrıca bu yapı maksiller sinüs hiatusunun arka kısmını oluşturur. Etmoid hücrelerin lateral duvarını ve orbitanın da medial duvarının bir kısmını oluşturan kağıt inceliğindeki yapıya lamina papyrea denir. Burun boşluğunun tavanını oluşturan yapılar önden arkaya sıralandığında üst lateral kıkırdak, nazal kemik, frontal kemik, etmoid kemiğin kribriform laminası ve sfenoid kemiğin ön kısmıdır (19).

Burun boşluğu çatısının orta kısmı etmoid kemiğin kribriform laminası tarafından oluşturulur. Kribriform lamina, orta hatta üste doğru uzanan krista galli ve alta doğru uzanan perpendiküler lamina ile devamlıdır. Bu laminanın görevi olfaktor bulbus ve frontal lobları etmoid labirentten ayırmaktır. Burun boşluğunun tabanı önde premaksilla tarafından oluşturulur. Burun tabanının büyük kısmı maksillanın palatin çıkıntısı tarafından oluşturulurken geriye kalan kısım palatin kemiğin horizontal çıkıntısı tarafından oluşturulur.

2.2.4.1. Konkalar

Lateral nazal duvarda yer alan konkalar alt, orta, üst ve bazen suprema konka olmak üzere 4 çeşittir. Konkalar kemik yapıları itibariyle lameller, spongiotik veya büllöz olabilir. Lameller tip özellikle alt konkada en sık görülendir. Büllöz tip orta konkada yaklaşık %25 oranında görülür, alt konkada ise oldukça seyrek (19).

Alt Konka

Konkalar içinde en büyük olanıdır. Kavernoöz doku içeriği diğer konkalardan fazladır. Bu özelliği sebebiyle konjesyon ve dekonjesyon durumu arasında hacimsel olarak 3-4 kat fark bulunabilir. Alt konka ile burun boşluğu dış duvarı arasında kalan boşluğa alt meatus denir ve buraya nazolakrimal kanal açılır.

Orta Konka

Etmoid kemiğe ait bir parçadır. Orta konka ile burun lateral duvarı arasında kalan boşluk orta meatus olarak adlandırılır. Frontal, maksiller, ön ve orta etmoid hücrelerin açılma noktaları orta meatustadır.

Üst Konka

Etmoid kemiğe ait bir parçadır. Altında kalan bölge üst meatus olarak adlandırılır ve arka etmoid hücreler açılır.

2.2.5. Burnun Kanlanması

Burnun kanlanması eksternal ve internal karotis sistemi tarafından sağlanır.

Burun dış kısmının kanlanmasını sağlayan yapılar fasiyal arter ve oftalmik arterdir. Fasiyal arter ağız köşesinde ikiye ayrılır. Böylece superior labiyal arter ve anguler arter oluşur. Superior labiyal arter orta hatta kolumellar arteri verirken anguler arter nazal dorsuma dallar verir. Nazal dorsumun alt kısmının beslenmesinden oftalmik arterin dalı olan dorsal nazal arter sorumludur.

Septumun ön-üst kesimi oftalmik arterin dalı olan ön etmoid arter tarafından beslenirken, üst-arka kesimi yine oftalmik arterin dalı olan arka etmoid arter tarafından beslenir. Ön-alt kesimin beslenmesinden superior labiyal arter sorumludur. Arka-alt kesimi ise maksiller arterin dalı olan sfenopalatin arter besler. Burnun lateral duvarının kanlanmasını sağlayan arterler yine bunlardır.

Sfenopalatin arter, ön etmoidal arter, majör palatin arter ve superior labial arterler septumun ön kısmındaki Little bölgesinde Kiesselbach pleksusunu oluşturur. Anterior epistaksislerin çoğu anterior nazal septumdaki bu pleksustan kaynaklanır.

Burnun venöz drenajı sfenopalatin, fasiyal ve oftalmik venler aracılığıyla sağlanır. Burnun boşluğunun ön kısmının lenf drenajı submandibuler lenf nodlarına olurken, arka kısmının lenf drenajı ise retrofaringeal ve derin boyun lenf nodlarına olur (20).

2.2.6. Burnun Sinirsel İnnervasyonu

Burun dış kısmının duyuşal innervasyonundan oftalmik ve maksiller sinirler sorumludur. Supraorbital sinir burun köküne, supratrohlear sinir kemik dorsuma, infratrohlear sinir kemik ve kıkırdak dorsuma, infraorbital sinir ise kıkırdak dorsumun lateral kısmına ve lobule dağılır. Septum ve burun dış duvarının ön kısmının duyusu oftalmik sinirin dalı olan nazosilier sinir tarafından alınır.

Burun boşluğunun duyuşal innervasyonu ön-üst kısımda ön etmoid sinir tarafından sağlanırken, arka-üst kısımda ise arka etmoid sinir tarafından sağlanır. Ön-alt kısmın innervasyonunu anterior alveolar sinir ve nazopalatin sinir sağlar. Greater palatin sinir ise arka-alt kısmın innervasyonundan sorumludur.

Burnun sempatik innervasyonu omuriliğin torakal bölgesinden kaynaklanır. Üst servikal ganglionda sinaps yapan lifler derin petrozal siniri oluşturur. Bu da greater petrozal sinir ile birleşir ve neticede vidian sinir oluşur. Sempatik lifler sfenopalatin ganglionda sinaps yapmazlar ve duyuşal lifler ile beraber burun mukozasına dağılırlar. Burnun parasempatik innervasyonundan sorumlu yapı superior salivatuar nükleustur. Parasempatik lifler beyin sapını fasiyal sinirin bir parçası olan nervus intermedius içerisinde terk ederler. Bu lifler greater petrozal sinir içinde fasiyal sinirden ayrılır. Sempatik liflerden farklı olarak pterigopalatin fossada yer alan sfenopalatin ganglionda sinaps yaparak duyuşal liflerle beraber burun mukozasına dağılırlar (19).

Koku alanı septumun üst bölümü ile orta ve üst konkanın arasında yer alır. Olfaktör epitel 370 mm² lik bir alan kaplar (21). Olfaktör sinirin oluşturduğu fila olfaktöria, kribriform bölgeden geçip kafa boşluğuna girerek olfaktör bulbusu oluşturur.

2.2.7. Paranasal Sinüslerin Anatomisi

Paranasal sinüsler frontal, etmoid, maksiller ve sfenoid kemikler içerisinde yerleşmiş olan boşluklardır. İçlerini döşeyen mukoza nazal kavite mukozasından birtakım farklılıklar gösterir. Bu mukoza yapı olarak daha ince, damarsal açıdan fakir ve kemiğe daha gevşek yapışiktır (19). Paranasal sinüsler lateral nazal duvara açılır.

Etmoid sinüs, maksiller sinüs ve zaman zaman frontal sinüsün orta meaya drene olmasını sağlayan geçide etmoid infindibulum denir.

Etmoid infindibulum medialde unsinat proçes, lateralde lamina paprisea, ön ve üst kısımda maksillanın frontal çıkıntısı, üst lateralde lakrimal kemik ve arkada etmoid bullanın ön duvarı tarafından sınırlanır. Etmoid infindibulum ve orta meaya arasındaki bağlantıyı sağlayan açıklık hiatus semilunaris inferiorudur. Maksiller sinüsün doğal ostiumu sıklıkla etmoid infindibulumun posteroinferioruna açılır.

Maksiller Sinüs

Paranasal sinüsler içerisinde en büyük olanıdır. Yukarıda orbita tabanı, aşağıda sert damak ve alveoller, lateralde zigomatik çıkıntı, medialde alt konka ve unsinat proçes tarafından sınırlanır. Maksilla medial yüzünün arka-üst kısmında bulunan ve maksiller hiatus denen açıklık yoluyla drene olur. Maksiller hiatus ise etmoid infindibulumla drene olur.

Etmoid Sinüsler

Yaklaşık olarak 8-15 etmoidal hava hücresinden oluşur (21). Etmoid çatıya fovea etmoidalis denir. Ön kafa tabanını etmoid hücrelerden ayıran yapılar etmoid kemiğin horizontal kısmı yani medialde bulunan ince yapılı kribriform tabaka ve lateralde bulunan daha kalın yapılı etmoid çatıdır. Etmoid sinüslerin lateral duvarını oluşturan lamina papriseadır. Kağıt inceliğinde olması sebebiyle bu ismi almıştır. Orbita medial duvarını oluşturur. Etmoid sinüsler ön, orta ve arka etmoid hücreler olmak üzere üç gruptan oluşurlar. Ön grup hücreler etmoid infindibulumla açılır. Orta grup hücreler etmoid bullaya veya üzerine açılır. Arka grup hücreler ise üst meaya açılır (19).

Unsinat proçesin arkasında ve orta konka bazal lamelinin önünde yer alan en büyük ön etmoid hücreye etmoid bulla denir. Lamina papriseanın medial komşuluğundadır. Embriyolojik gelişim göz önüne alındığında anatomik yapılar oblik lameller olarak gelişir. Daha sonra bu lameller içerisinde havalanma oluşur ve etmoid hücreler meydana gelirler. Eğer ki bu havalanma orta konka yapışma yerinin önünde olursa bu hücrelere agger nasi hücresi denir (19). Bulla hücreler ön etmoid hücrelerin en sabit olanıdır. Haller hücresi orbitaya doğru uzanan çıkıntının havalanması sonucu oluşur. En arkada yer alan ve sfenoid sinüsün lateral ve

superiorunda bulunan hücreye onodi hücresi denir. Bu hücre optik sinir ile yakın komşuluğu dolayısıyla önem arz eder.

Frontal Sinüs

Frontal sinüs piramit şeklinde bir boşluktur. Frontal kemiğin vertikal parçasının ön ve arka duvarı arasında yer alır ve tabanı orbita üzerindedir (19). İçerisinde inkomplet septalar bulunabilir.

Frontal sinüs nazofrontal kanal (frontal reses) aracılığıyla etmoid infundibulum ve orta meyanın ön kısmına açılır. Nazofrontal kanal etmoid bulla, lamina paprisea, orta konka, maksillanın frontal çıkıntısı ve agger nasi tarafından sınırlanır.

Sfenoid Sinüs

Sfenoid sinüs sfenoetmoid resese açılır. Ostiumu ön duvarının üst kısmında yer alır. Karotis arter, kavernoöz sinüs, 3, 4, 5, 6 kraniyal sinirler, optik sinir, hipofiz bezi ve pons ile bulunan yakın komşulukları nedeniyle oldukça önem arz eder.

2.3. Burun ve Paranasal Sinüslerin Fizyolojisi

Burun, evrimsel açıdan gelişimi en eski organlardan birisidir. Burnun yaşam kalitesini etkileyebilecek özellikte görevleri mevcuttur.

2.3.1. Solunum

Erişkin bir insan istirahat esnasında ortalama olarak bir dakikada 16 solunum yapar. Tek bir solukla ortalama 500 ml hava alınır. Erişkin bir insanın gün içerisinde aldığı toplam hava miktarı ise ortalama olarak 12000 litre kadardır (22). Burun yapısı itibarıyla hava akımını yönetir ve hava akımına direnç gösterir. Nefes alıp verme sırasındaki hava akımının yönünü, hızını ve türbülans özelliklerini belirler.

2.3.2. Solunum Havaasının Süzülmesi

Solunum sırasında alınan havadaki zararlı parçacıkların temizlenmesi burunda başlar. Büyük boyutlu parçacıkların tutulmasından burun girişindeki kıllar sorumludur. Daha küçük boyutlu parçacıklar ise yerçekimi, solunan havanın

türbülansı ve havanın nazal kavite içerisindeki çarpma hareketi sayesinde temizlenir. Bu esnada tutulan parçacıklar mukosilyer temizlik mekanizması yardımı ile uzaklaştırılır (23).

2.3.3. Havanın Isıtılması ve Nemlendirilmesi

Solunan hava akciğerlere ulaşmadan önce % 80'in üzerinde nemlendirilir. Havanın iletim yönünün kan akımının yönüne ters yönde olması sayesinde konveksiyon ve radyasyon yoluyla solunan hava ısıtılır (24).

2.3.4. Koku

Koku duyusu yiyeceklerin ve içeceklerin tadını almada oldukça önemlidir ve bu sayede damak zevkini belirler. Ayrıca zehirli ve bozulmuş gıdalara karşı da canlıyı uyarıcı rol üstlenir. İnsan burnu 10000'den fazla kokuyu alabilme ve 5000'den fazla kokuyu birbirinden ayırt edebilme kapasitesine sahiptir (21).

2.3.5. Savunma ve Bağışıklık

Mukusun mekanik temizleme etkisinin yanında immünolojik özellikleri de mevcuttur. Nazal sekresyonlar IgA, IgG, IgM, IgE, lizozim, laktoferrin gibi enzimler ve kompleman gibi koruyucu proteinler içerir. Mukozal seviyede ise allerjik reaksiyonda olduğu gibi antijen sunucu hücreler ve T ve B lenfositler lokal immunitede rol oynarlar (25).

2.3.6. Konuşma ve Ses Üretimi

Burun ve paranasal sinüsler konuşma ve ses üretiminde de etkin bir role sahiptir. Nazal ve paranasal yapının yüksek frekanslı seslerin ve m, n gibi ünsüz harflerin ayarlanmasında etkili olduğu belirtilmiştir (26).

2.3.7. Estetik

Fonksiyonel görevlerinin yanında insan burnu hemen her dönemde yüzün güzellik algısında önemli olmuştur (23).

2.4. Yara İyileşmesi

Yara iyileşmesi insan fizyolojisinin neredeyse tüm işlemlerinde yer alan karmaşık ve gerekli bir süreçtir. Yara iyileşme sürecindeki bir bozukluk, meydana geldiği organın fonksiyonlarını bozabilecek şekilde hipertrofik skarlara ya da yetersiz doku oluşumlarına sebep olabilir. Yara iyileşmesi üzerine yapılan çalışmaların büyük kısmı cilt ve diş eti dokusu temel alınarak yapılmış olup respiratuar mukoza üzerine yapılan çalışma oldukça kısıtlıdır. Respiratuar epitel havayolu savunmasını oluşturan ilk kısımdır ve bütünlüğü solunan havanın kalitesi, mukosilyer temizlik ve filtrasyon için elzemdir (27).

2.4.1. Sitokinler ve Büyüme Faktörleri

Büyüme faktörleri çeşitli hücreler, dokular ve kan ürünlerinden salgılanan ve hedef hücrelerindeki oldukça özelleşmiş yüzey reseptörlerine bağlanarak hücre büyüme ve çoğalmasını uyaran maddelerdir. Büyüme faktörleri koordine bir şekilde etki eder ve vücut konsantrasyonları etkilerine göre ayarlanır.

Transforming Büyüme Faktörü-b (TGFb): Hücre onarım mekanizmasındaki majör hücre tiplerinden salgılanır (epitelyal hücreler, inflamatuar hücreler, fibroblastlar) ve neredeyse tüm hücrelerde TGF-b reseptörü bulunur. Yetişkin yara sıvısında bulunan TGF-b %85 oranında tip 1 izoformdur. Fetal gelişimdeki rolü yanında (28) re-epitelizasyon, immüsupresyon ve ekstraselüler matriks oluşumu üzerinde de önemli rolü vardır.

Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü (PDGF): Ciltteki yara iyileşme sürecinde matriks oluşumu üzerine uyarıcı etkileri mevcuttur (29). PDGF izoformlarının dermal fibroblastlar, endotelial hücreler, düz kas hücreleri, nötrofiller (30) ve makrofajlar üzerinde mitojenik ve kemotaktik etkileri mevcuttur ve kollajen sentezi ve kollajenaz aktivitesini de arttıırırlar.

Epidermal Büyüme Faktörü (EGF): Transforming Büyüme Faktörü-a (TGF-a) ve amfiregülinden oluşur. Epitelyal büyüme ve farklılaşmayı uyarıcı etkileri yanında anjiyogenezi uyarıcı ve yara iyileşmesini hızlandırıcı etkileri de mevcuttur(31).

Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF): Yara iyileşmesi ile ilişkili hücreler olan inflamatuvar hücreler (makrofajlar ve t lenfositler), vasküler endotelial hücreler ve fibroblastlar (32) tarafından üretilir ve bu madde birçok hücre üzerinde mitojenik etkiye sahiptir.

İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü I ve II (IGF-I ve IGF-II): Yetişkin vücudundaki birçok dokudan salgılanabilirler ve pro-insülin ile homolog yapıda bir aminoasit sekansına sahiptirler. IGF-I (Somatomedin C olarak da bilinir) in vitro olarak fibroblastlar, osteositler ve kondrositlerin mitozunu uyarır. Diğer büyüme faktörleri ile birlikte etkisi tek başına göstereceği etkiden çok daha fazla olduğu için çoğunlukla epidermal çoğalmada PDGF ile birlikte sinerji içerisinde etkileşirler (33).

Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF): Vaskülogenez düzenlenmesindeki en önemli faktörlerden biridir. Anjiyogenezis yara iyileşmesinde oldukça önemlidir çünkü bu mekanizma sayesinde oluşan yeni damarlar yara yerine yeni iyileşme faktörlerinin ulaşımını artırır. Bu mekanizma yara yeri yeterli miktarda kan akımı ile kuşatıldığında durur ve bu muhtemelen ortamdaki oksijen basıncı ile sağlanır (34).

2.4.2. Yara İyileşmesinde Genel Kurallar

Mukozal yara iyileşmesi son derece organize ve iyi koordine edilmiş bir süreçtir ve büyüme faktörleri ve sitokinler tarafından düzenlenen koagülasyon, inflamasyon, hücre proliferasyonu ve matriks oluşumu, remodeling aşamalarından oluşur.

2.4.2.1. Koagülasyon

Nazal epiteldeki yaralanma kanamaya yol açar ve bunun sonucunda bağ dokuda trombositler açığa çıkar. Sonuç olarak trombositler aktive olur ve çok kısa bir süre içerisinde birçok vazoaaktif madde salgılanır (serotonin, bradikinin, histamin). Bu hızlı ve geçici vazokonstriksiyon (5-10 dakika) kanamanın kontrolüne yardım eder ve akabinde trombositlerin mukozal hasar üzerine çökmesi ile primer hemostatik tıkaç oluşur. Trombositler bu erken cevapta oldukça kritik role sahiptirler ve bunu sağlayan onların hemostatik fonksiyonları ile birlikte birçok sitokini de

salgılayabilme yetenekleridir. Hasarlanmış nazal hücreler PDGF, TGF-a ve TGF-b salgırlar. Mast hücreleri ise iyileşmenin erken evresini düzenleyen biyolojik aktif maddeler için diğler bir kaynağı oluşturur. Fibrin, fibronektin ile birlikte, monosit ve fibroblastların göçü için geçici matriksi oluşturur (35, 36). Fibrin aynı zamanda çökmüş haldeki plateletlerdeki alfa granülleri uyarak PDGF, EGF, IGF-I, TGF-b ve FGF salgılanmasını da sağlar.

2.4.2.2. İnflamasyon

Nazal lamina propriada koagülasyon fazı ile eş zamanlı olarak yoğun bir inflamasyon reaksiyonu başlar. Bu inflamasyon sürecinin göstergesi lenfosit infiltrasyonudur ki bu lenfositler diapedez olarak bilinen damar duvarına migrasyon ile bölgeye gelirler. İlk 24-48 saatte polimorfonükleer nötrofiller baskındır ve bu hücreler elastaz ve kollajenaz salınımını artırarak ekstraselüler matrikse hücre girişini kolaylaştırırlar. Doku hasarından sonraki 3-5. günler içinde yaradaki nötrofilik hakimiyet yerini monosit hakimiyetine bırakır.

Nötrofillerin aksine (37) makrofaj istilası nazal yara iyileşmesinin devamı için elzemdir. Makrofajlar doku debridmanına yardımcı olur ve TGF-b (38), basic FGF, EGF, TGF-a ve PDGF gibi birçok büyüme faktörü salgırlar. Makrofajlar yara iyileşme sürecini kuvvetlendirerek devam ettirirler (39). Lenfositler ve onların ürettikleri TGF-b, interlökinler, tümör nekrozis faktör (TNF) ve interferonlar yara iyileşmesindeki bağışıklık yanıtını sağlamak amacıyla inflamasyon sürecinde makrofajlar ile birlikte çalışırlar. Tipik olarak cerrahi temiz bir yarada bu inflamasyon süreci birkaç gün içerisinde yatışabilirken post-travmatik kontamine bir yarada ise haftalarca sürebilir.

2.4.2.3. Hücre Proliferasyonu ve Matriks Oluşumu

Doku hasarını takiben 4. gün içerisinde kollajen, hyalüronik asit ve fibronektinden oluşan gevşek bir bağ doku matriksi içerisinde fibroblastlar, makrofajlar ve taze damarlanmalardan oluşan yeni stroma ve granülasyon dokusu gözlenir. Nazal lamina propriadaki makrofajlar, fibroblast proliferasyonu ve anjiogenezi uyarmak için gerekli sitokinlerin kaynağıdır.

Fibroplazi

Bu terim ekstraselüler matriks depolanması ile fibroblast hücre migrasyonu ve proliferasyonunu anlatır. Trombosit ve makrofajlardan salınan çeşitli sitokinler aracılığıyla ya da başka bir otokrin düzenlenme aracılığıyla nazal mukozada fibroblastlar aktifleşir. Erken ekstraselüler matriksteki yapısal proteinler (fibronektin, kollajen, hyalüronik asit) hücre hareketliliği ve yönlendirmesi için uygun zemin yaratarak ve sitokinler için bir depo görevi görerek doku formasyonuna katkıda bulunur. Fibroblastlar yaraya göç ettikten sonra zaman içerisinde esas görevlerini değiştirerek protein sentezi ve büyüme faktörü salgılanmasını üstlenirler. Granülasyon dokusunun bileşimi ve yapısı doku hasarı üzerinden geçen süreye ve yara kenarına uzaklığa bağlıdır.

Anjiyogenez

Nazal endotelyal hücreler parçalanmış bazal membran üzerinde çoğalmaya başlar. Perivasküler boşluğa göç ederler ve diğer endotelyal hücreler de onları izler. Hasarlanmış nazal hücrelerden, trombositlerden ve ekstraselüler matriksten salınan anjiyogenik büyüme faktörleri (FGF, TGF-b, EGF, TGF-a, PDGF) vaskülarizasyonu uyarak yara yatağına oksijen erişimini artırır. Endotelyal hücre göçü sürekli kollajen salgılanmasına ve buna eşlik eden proteoglikan sentezine bağlıdır.

Re-epitelizasyon

Yeni respiratuar hücre göçü bir kaç saat içinde başlar (40) ve sinüslerdeki tahmini hızı 4 mikro m/saat dir (41). Yara kenarındaki epitelyal hücreler apikal-bazal polaritelerini kaybederler ve yara içerisine doğru sitoplazmik uzantılar oluştururlar. Rejenerasyonda 4 farklı süreç mevcuttur: Komşu epitelden göç, undiferansiye hücrelerin çoğalması, yeniden yönlendirme (re-orientation) ve farklılaşma (diferansiasyon). Yaraya komşu, travmatize olmamış alanlardaki undiferansiye respiratuar bazal hücreler yeni hücre oluşumundaki esas kaynak olarak görev yapar (42). Re-epitelizasyonun başlama sürecini açıklayan bir çok hipotez vardır: Yara kenarındaki komşu hücrelerin yokluğu, büyüme faktörlerinin(TGF-a, EGF) lokal salınımı veya büyüme faktör reseptörlerindeki azalma.

2.4.2.4. Remodeling

Yara iyileşmesinde remodeling hücre olgunlaşmasını ve apoptozisini içeren bir süreçle gerçekleşir ve haftalar hatta aylar boyunca devam edebilir. Birçok hücre ekstraselüler matriksi ayrıştırabilecek proteinazları salgılama yeteneğine sahiptir. Bu proteinazlar 3 gruba ayrılır: Serin proteazlar, matriks metalloproteinazlar ve sistein proteinazlar (katepsinler) (43). Matriks metalloproteinazlar katalitik etkilerini oluşturabilmek için aktive olmuş çinkoya ihtiyaç duyarlar. Ekstraselüler matriksteki doku ayrıştırıcı özelliklerine göre gruplandırılırlar: interstisyel kollajenaz 1-3, stromelysins 1-3, gelatinaz A ve B, matrilysin, makrofaj metalloelastaz ve transmembran metalloproteinaz (44). Proteolitik aktiviteleri ise doku kaynaklı metalloproteinaz inhibitörleri 1-3 tarafından kontrol edilir. Remodeling ya da olgunlaşma fazında inflamatuvar cevap ve anjiogenez azalır, yoğun fibroblast proliferasyonu dikkat çeker. Yara olgunlaştıkça ekstraselüler matriks bileşiminde değişiklik gösterir. Başlangıçta ekstraselüler matriks ağırlıklı olarak hyalüronik asit, fibronektin ve tip 1-3-5 kollajenden oluşur. Remodeling esnasında kollajen tip 1 ve tip 3 oranı değişir ve tip 1 baskın hale gelir, elastin fiberler ve proteoglikanlar matriks içerisinde aktif olarak üretilir. Kollajen yapımı ve yıkımı arasındaki bu dinamik denge yara olgunlaşmasından sorumludur. Bu faz yaranın gerilme direncini ve deformasyona karşı esnekliğini artırır.

2.4.3. Nazal Yara İyileşmesinde İnvitro Modeller

Kirliliğe bağlı oluşan epitelyal hasar ve onarım üzerine yapılan analizler bir yana, invitro modeller epitelyal rejenerasyon üzerinde uyarıcı ya da yavaşlatıcı özelliği olan farklı türde etkileri aydınlatmaya çalışır (45). Epitelyal yapı doku hasarı meydana gelir gelmez etkilenir fakat nazal ve paranazal mukozal duvar hemen daima tam iyileşir. Yanyana dizilen havaloyu epitel hücreleri sıkı bağlantılar (tight junction) sayesinde devamlı ve etkin bir bariyer oluşturur (46). İlk 12 saat içerisinde onarım esas olarak epitelyal hücrelerin yayılma ve göçü ile gerçekleşir, hücre çoğalması 24. saatte gözlenir. Yayılan hücreler (spreading cells) genellikle bazal hücre tabakasından köken alırlar ve diferansiasyonlarını kaybederek kollajen matriks yüzeyine lamellipodilerini uzatırlar. İyileşmenin ikinci fazının karakteristik özelliği epitelyal hücre göçüdür ve genellikle yara oluşumundan sonraki 1-2 saat içerisinde

gözlenir. Göç hızı en yüksek hücreler yara kenarındaki hücrelerdir (35-45 mikro m/saat) ve yara kenarından uzaklaştıkça bu hız azalır (47). Hücrelerin mitotik aktivitesi yaralanma sonrası 48. saatte pik yapar (bu olgu yara kenarına 160-400 mikron uzaklıktaki hücreleri kapsar). Yeni oluşmakta olan epitelin altında kollajen matriks fiberlerinde göç yönüne doğru uzanım dikkati çeker (48, 49). Yara yüzeyinin tamamen kapanmasından sonra hücreler tekrardan epitelyal hücelere dönüşürler. Epitelyal rejenerasyonda farklı faktörlerin yer aldığı görülmüştür: fibronektin ve 5b1 integrin reseptörü (50), hepatosit büyüme faktörü (51), interlökin 1-b, tümör nekrozis faktör a, TGF-b (52) ve EGF (53).

Epitelyal hücre göçünde gelatinaz B 'nin merkezi bir rolü vardır. Bu proteaz bazal tabakadan hücre ayrışmasını uyararak yara yüzeyi debridmanını kontrol eder ve hasarlı kollajenin uzaklaştırılmasına yardımcı olur (54). Epitelyal rejenerasyonun bu hassas fazında araya giren enfeksiyonlar olabilir. Özellikle göç olayı esnasında rejenerasyona uğrayan epitel hücrelerden salgılanan fibronektin, adenovirüsler (55) ve psödomonas aeruginosa (56, 57) için hedef olabilir.

2.5. Trombositten Zengin Plazma (PRP-TZP)

Trombositler akut yara iyileşmesinde yara yerine gelen ilk hücrelerdendir. Koagulyasyon içerisindeki ilk 10 dakikada plateletler içerdikleri granüllerden birçok protein salgırlar. Bu proteinler yara iyileşmesi sürecinde rol alan hücelere bağlanarak hücre proliferasyonu, matriks oluşumu, osteoid oluşumu ve kollajen sentezi gibi işlemleri düzenlerler. İlk bir saat içerisinde önceden sentezlenmiş faktörlerin yaklaşık %95 kadarı salgılanır (10). Takip eden süreçte ortamda varlığını sürdüren trombositler faktörleri sentezleyip salgılamaya devam eder. Yapılan çalışmalara göre bu süre 5-10 gün ile sınırlı olsa da bir çalışmada PRP'nin 4 hafta süre ile etki gösterebildiği belirtilmiştir (58-61).

Trombositten Zengin Plazma (TZP, PRP); Trombosit fonksiyonlarını ve içerdikleri biyoaktif proteinleri etkin bir şekilde kullanabilmek için kandan trombositlerin ayrıştırılması ve yoğunlaştırılması prensibi ile elde edilir. PRP otolog olarak hazırlanabildiği gibi allojenik kan ürünlerinden de hazırlanabilmektedir. Allojenik üretimde PRP kan bankasından alınan kanın arka arkaya plazmaferezi ile trombositler konsantre edilerek, laboratuvar koşullarında elde edilmektedir. Ancak

allojenik olarak elde edilmesi durumunda greft versus host reaksiyonu ve bulaşıcı hastalık riski göz önüne alınması gereken önemli sorunlardır. Plateletten zengin plazma hazırlanması için piyasada bulunan hazır kit ve sistemler kullanılabileceği gibi laboratuvar ortamında kit olmadan da elde edilebilir.

Trombositlerin istenen zamandan önce aktif hale gelmeleri ve içerdikleri faktörleri kaybetmemeleri için hastadan alınan kan antikoagülan bir solüsyon içerisine alınır. Seri santrifüj işlemlerinden sonra yoğunluk derecesine göre total kan 3 temel bileşene ayrılır: kırmızı kan hücreleri, trombositten zengin plazma, trombositten fakir plazma.

Trombositlerin aktivasyonunu sağlamak için kalsiyum ya da trombinin egzojen olarak solüsyona eklenmesi gereklidir (10). Aktive olan trombositler ortama içerdikleri çok sayıdaki büyüme faktörlerini salgılar.

PRP içeriğindeki trombosit sayısının değişik kaynaklarda $\geq 1,000,000/\mu\text{L}$ veya bazal trombosit değerinin 3-5 katı kadar olması gerekliliği belirtilmiştir (58, 62). Bu değer altındaki değerlerde terapötik etkinliğini yitirmektedir. Bu değer çok üzerindeki değerlerde ise terapötik etkinliğinde anlamlı artışın olmadığı gözlenmiştir (63).

PRP içeriğindeki tanımlanmış proteinler TGF-b, VEGF, PDGF, EGF, IGF, platelet faktörü 4 (PF-4), interlökin-1 (IL-1), platelet kaynaklı anjiyogenez faktörü (PDAF), epitelyal hücre büyüme faktörü, osteokalsin, osteonektin, trombospondin-1, fibrinojen, fibronektin ve vitonektin'dir (10). PRP içeriğindeki büyüme faktörleri ve etkileri tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. PRP içeriğindeki büyüme faktörleri ve etkileri

Büyüme Faktörleri	Etkileri
PDGF	Makrofaj aktivasyonu ve anjiyogenez Fibroblast kemotaksisi ve proliferatif aktivite Kollajen sentez stimülatörü Kemik hücre proliferasyonu
TGF-b	Fibroblast proliferasyon aktivatörü Tip-1 kollajen ve fibronektin sentez stimülatörü Kemik matriks depolanmasını artırır Osteoklast formasyonu ve kemik rezorpsiyonunu azaltır
IGF-1	Fibroblast kemotaksisi ve protein sentezini artırır Osteoblast proliferasyonu ve kemik oluşumunu artırır
PDEGF	Keratinosit ve dermal fibroblast proliferasyonunu artırarak yara iyileşmesini destekler
PDAF	Vasküler endotelial hücreleri uyararak vaskülarizasyonu arttırır
PF-4	Yara yerine nötrofil göçünü artırır Fibroblast kemotaksisini artırır Anti heparin etki gösterir
EGF	Hücre proliferasyonunu artırır Eptelyal hücre farklılaşmasını sağlar
VEGF	Anjiyogenezi uyarır Endotelial hücre mitozunu artırır Makrofaj ve granülosit kemotaksisini artırır Vazodilatasyon

PRP maksillofasiyal cerrahiler, oftalmoloji, nöroşirürji, ortopedik cerrahiler, plastik ve rekonstruktif cerrahiler ve diş hekimliği başta olmak üzere klinik birçok alanda doku iyileştirici etkilerinden faydalanılmak amacıyla kullanılmaktadır (3).

Literatürde akut travmatik yaralarda (5-7) ve kronik iyileşmeyen yaralarda (8, 9) kullanımına dair birçok yayın mevcuttur.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Deneye Hazırlık

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

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

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

Çalışma, "4041-TU1-14" proje numarası ile Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimince desteklenmiştir.

3.2. Kullanılan Kimyasallar

1. Fosfat tamponu (ph7.0)
2. Formaldehit solüsyonu
3. Alkol
4. Parafin
5. Ksilol
6. Hemotoksilen-eozin
7. Masson-Trikrom
8. Sodyum Sitrat
9. Kalsiyum Klorür

3.3. Deney Hayvanlarının Seçimi

Deneysel çalışmada 2.8-3.5 kg (ortalama 3.2 kg) ağırlığında 32 adet erkek Yeni Zelanda beyaz tavşanı kullanıldı. Hayvanlar sabit sıcaklıkta, 12 saat aydınlık 12

saat karanlık olacak şekilde, %5-60 nem olan standart laboratuvar ortamında barındırılmıştır. Barınma süresince deney hayvanları standart beslenme, barınma ve bakım koşullarına tabi tutulmuştur (**Resim 1**).



Resim 1. Deney hayvanlarının yaşam ortamı

3.4. Deney Gruplarının Oluşturulması

Çalışma toplam 32 adet Yeni Zelanda cinsi beyaz erkek tavşan üzerinde gerçekleştirilmiştir. Tavşanlar aşağıda tanımlandığı şekilde dört gruba ayrılmıştır:

1. Grup Kontrol Grubu 7. Gün (n=8): Yara modeli oluşturulmasını takiben herhangi bir işlem yapılmayıp 7. günde anestezi (Ketalar® ve Alsazin®) altında egzanguinasyon yoluyla sakrifiye edildikten sonra nazal septum çıkarıldı.

2. Grup PRP Grubu 7. Gün (n=8): Yara modeli oluşturulmasını takiben topikal olarak PRP uygulandı. 7. günde anestezi (Ketalar® ve Alsazin®) altında egzanguinasyon yoluyla sakrifiye edildikten sonra nazal septum çıkarıldı.

3. Grup Kontrol Grubu 21. Gün (n=8): Yara modeli oluşturulmasını takiben herhangi bir işlem yapılmayıp 21. günde anestezi (Ketalar® ve Alsazin®) altında egzanguinasyon yoluyla sakrifiye edildikten sonra nazal septum çıkarıldı.

4. Grup PRP Grubu 21. Gün (n=7): Yara modeli oluşturulmasını takiben topikal olarak PRP uygulandı. 21. günde anestezi (Ketalar® ve Alsazin®) altında egzanguinasyon yoluyla sakrifiye edildikten sonra nazal septum çıkarıldı. Yara modeli oluşturulmadan önce verilen anesteziye bağlı 1 hayvanın ölmesi sonucu çalışma 7 hayvan ile sürdürüldü.

3.5. Deney Prosedürünün Oluşturulması

7 günlük laboratuvar şartlarına uyum sürecinin ardından intramuskuler (im.) olarak 35 mg/kg ketamin (Ketalar®) ve 5 mg/kg Ksilazin (Alsazin®) anestezi vererek işleme başlandı. Her bir tavşanın sağ nazal kavitelerine interdental fırça ile girilerek (brushing technique) septum, konka ve lateral nazal duvarlarında mukozal hasar oluşturuldu (**Resim 2**). Sonrasında çalışma grubundaki hayvanların kulak marjinal venlerinden kan alınarak hazırlanan PRP sağ nazal kavitelerine topikal olarak uygulandı. Kontrol grubundaki hayvanlara herhangi bir işlem uygulanmadı.



Resim 2. Yara modeli oluşturulması (Fırçalama tekniği)

3.6. PRP'nin Hazırlanması

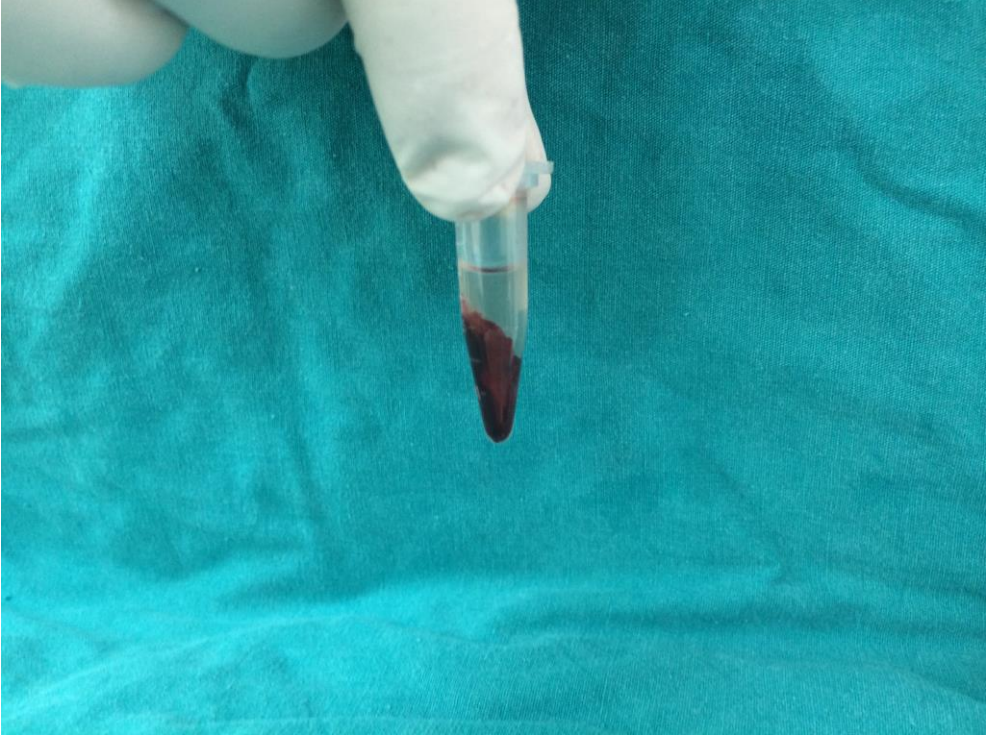
İşlem öncesi bütün tavşanlara 35 mg/kg ketamin ve 5 mg/kg ksilazin uygulanarak anestezi sağlandı. Tek kullanımlık steril enjektöre %10'luk sodyum sitrat çekildi. Her bir tavşanın kulak marjinal venleri kullanılarak 2 ml kan enjektöre alınarak antikoagüle bileşik elde edildi. Antikoagüle edilmiş kan eppendorf tüplerine aktararak seri santrifüj işlemlerine başlandı. İlk aşamada 160 G güç ile oda sıcaklığında 20 dakika santrifüj işlemi uygulandı. İşlem sonucu tüpün alt kısmında kırmızı renkli ve kırmızı kan hücrelerini içeren kısım, üst kısmında ise sarı-beyaz renkli serum kısmı gözlendi. Bu iki bileşenin birbirinden ayrıldığı hat tüpün üzerinde işaretlendi ve işaretin üzerinde kalan kısmın hepsi mikropipet yardımıyla ayrı bir tüpe aktarıldı ve ikinci santrifüj işlemine geçildi. 400 G güç ile 15 dakika boyunca uygulanan santrifüj sonrası tüp içerisinde iki adet bileşim elde edildi. Santrifüj tüpünün üst kısmında toplanan kısım plateletten fakir plazma ve tüpün alt kısmında kalan kısım plateletten zengin plazma olarak ayrıldı. Plateletten zengin plazma mikropipet yardımıyla alındı. Hazırlanan PRP %10 kalsiyum klorid kullanılarak aktifleştirildi (64). Her tavşanın kendi kanından elde edilen PRP mukozal yara oluşturulmuş sağ nazal kavitelerine topikal olarak uygulandı (**Resim 3-6**).



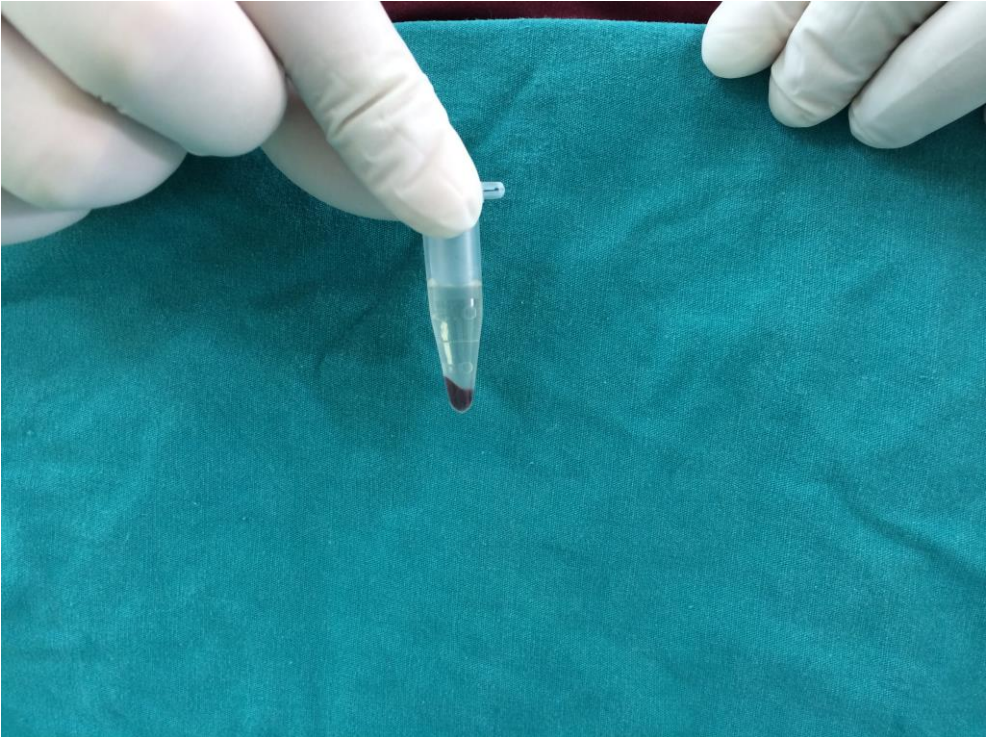
Resim 3. PRP grubunda kulak marjinal veninden kan alınması



Resim 4. Santrifüj işlemi



Resim 5. Birinci santrifüj işlemi sonrası eppendorf tüpündeki görünüm



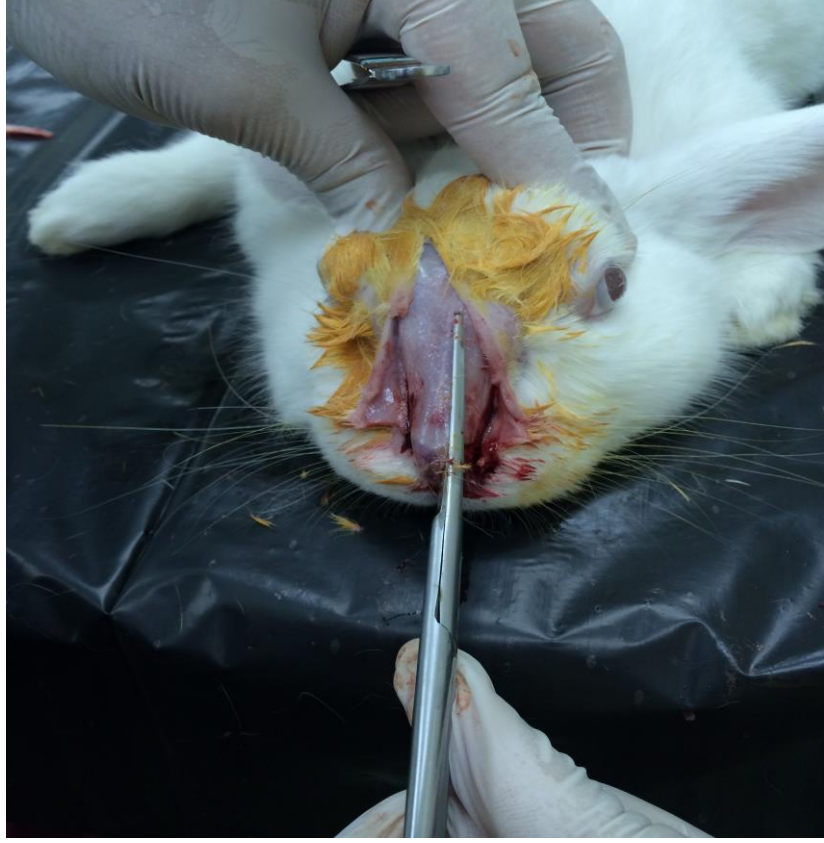
Resim 6. İkinci santrifüj işlemi sonrası eppendorf tüpündeki görünüm.

3.7. Histopatolojik İnceleme

Hayvanlar sakrifiye edilip nazal septum çıkarılarak %10'luk formaldehid içinde bekletildikten sonra dekalsifiye edilip, 4 mm aralıklarla koronal planda seri kesitler alındı (**Resim 7-10**). Histopatolojik inceleme için biyopsi örnekleri doku takip cihazında (Shandon Pathcenter) rutin takibe alınarak parafin bloklar hazırlandı. Mikrotom (Leice rotary) ile her bloktan ikişer tane 5'er mikronluk kesitler alınarak Hematoksilen-Eozin ve Masson-Trikrom boya ile boyandı. Çalışma tek kör olarak yürütülüp, her iki gruptan spesimenler randomize olarak histopatolojik incelemeye tabi tutuldu. Işık mikroskobu Nikon Optiphod-B altında her bir hayvana ait kesitler ayrı ayrı, mukozal ödemin şiddeti, epitel hücrelerdeki silya kaybının derecesi, fibrozis derecesi, goblet hücre hiperplazisi, inflamatuvar hücre infiltrasyonunun şiddeti, yapışıklık, konjesyon ve yassı epitel metaplazisi değerlendirilerek skorlandı. İnflamasyon, silya kaybı ve fibrozis değişkenleri skorlama, semikantitatif olarak, her parametre için eğer herhangi bir değişiklik yoksa "0", hafif derecede değişiklik varsa "1", belirgin derecede değişiklik varsa "2", ileri derecede değişiklik varsa "3" puan üzerinden yapıldı. Diğer değişkenler "1" izlendi, "0" izlenmedi olarak değerlendirildi (Tablo 2-3).



Resim 7. Nazal septumun çıkarılması. Nazal dorsum cildi açılarak nazal çatı ortaya çıkarıldı.



Resim 8-a. Nazal septumun çıkarılması. Septum orta hatta serbestleştiriliyor.



Resim 8-b. Nazal septumun çıkarılması. Septum orta hatta serbestleştiriliyor.



Resim 9-a. Nazal septumun çıkarılması. Septum tabandan serbestleştiriliyor.



Resim 9-b. Nazal septumun çıkarılması. Septum tabandan serbestleştiriliyor.



Resim 10. Septal kartilajın üzerindeki mukoperikondrium ile birlikte serbestleştirilmiş görüntüsü.

Tablo 2. Histopatolojik skorlama 1

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

Tablo 3. Histopatolojik skorlama 2

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

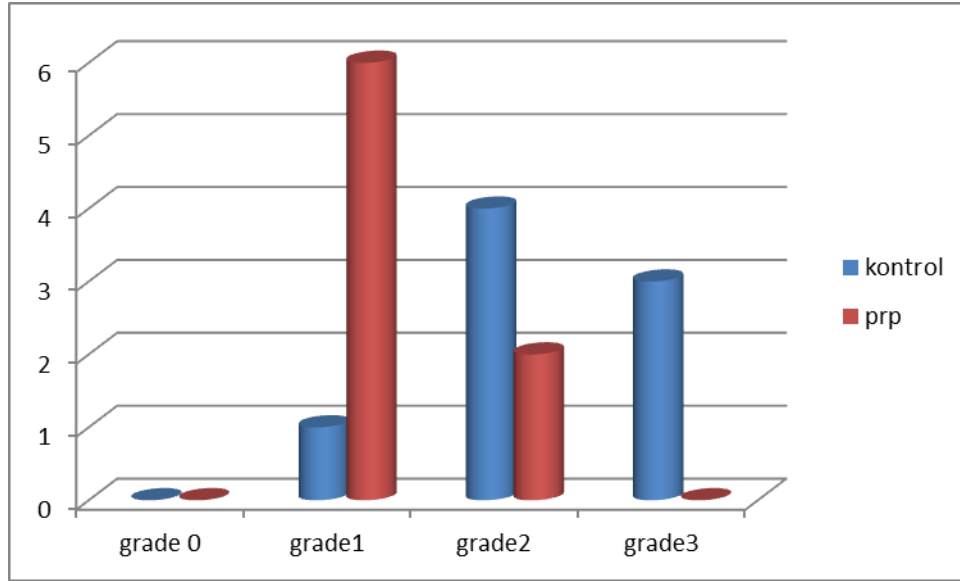
3.8. İstatistiksel Değerlendirme

Sonuçlar histopatolojik ölçümler olarak iki ana grup altında incelendi. Histopatolojik bulgular tablo 2’de belirtilen histopatolojik skorlama sonuçları üzerinden Ki-Kare testi ve Fisher’ın kesinlik testi ile değerlendirildi. Tablo 3’te belirtilen histopatolojik skorlama sonuçları Kruskal Wallis testi ile değerlendirildi. İstatistiksel analizler, üniversitemizin lisanslı SPSS for Windows 15.0 paket programı ile yapıldı. Anlamlılık değeri $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

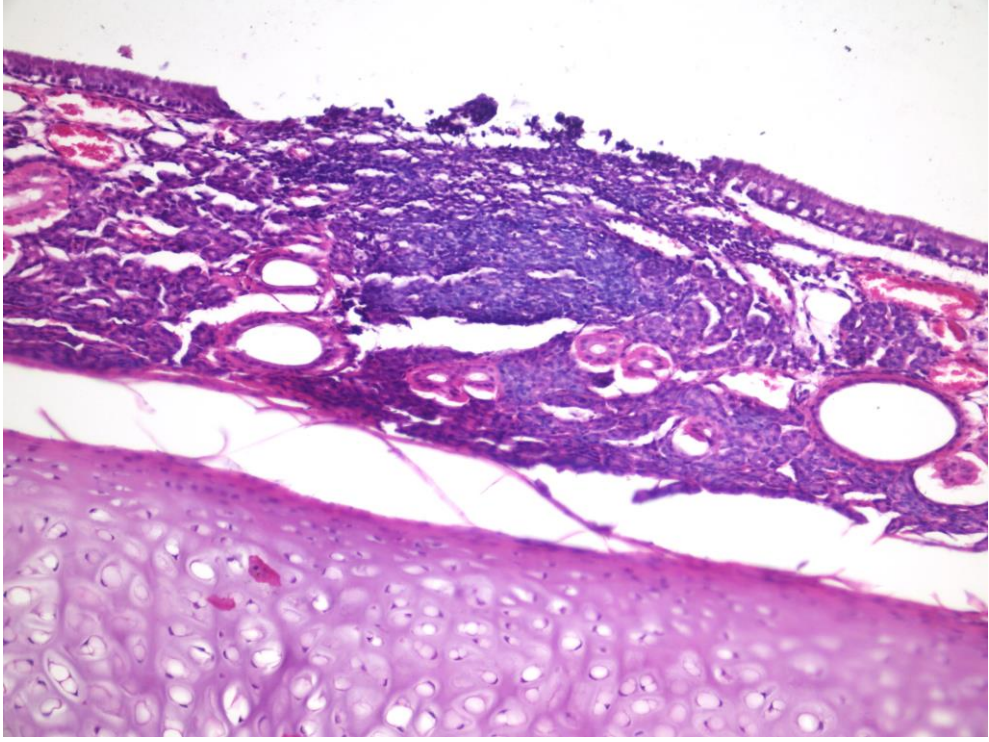
4. BULGULAR

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

İnflamasyon, fibrozis ve silya kaybı parametreleri bulguların şiddetine göre 0, 1, 2, 3 olacak şekilde skorlandı. Histopatolojik skorlama sonuçlarına göre birinci hafta inflamasyon şiddeti ortalaması kontrol grubunda 2,25, PRP grubunda ise 1,25 oranında izlendi. Sonuçlar Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,009$) (Şekil 1).

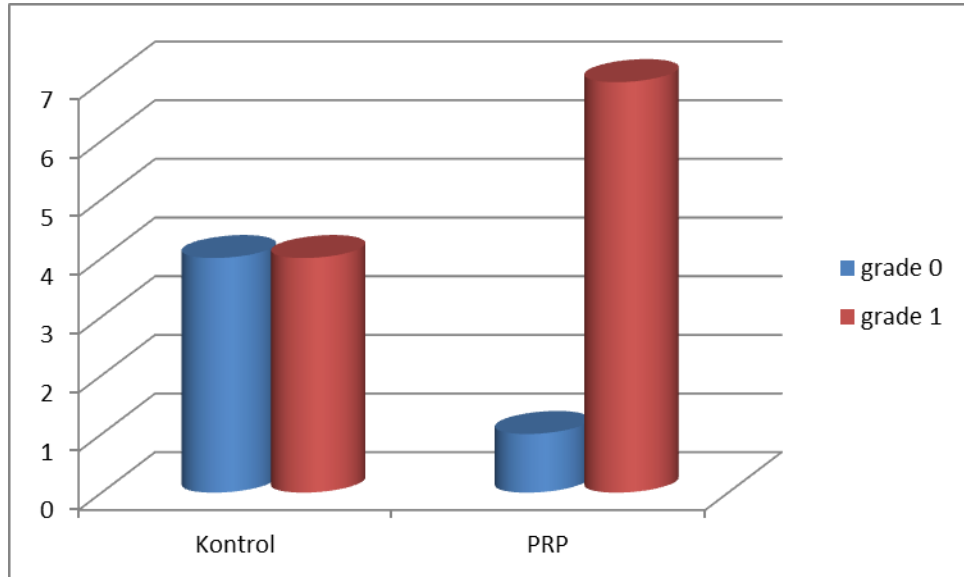


Şekil 1. 1. haftada inflamasyon derecelerine göre grupların dağılımı

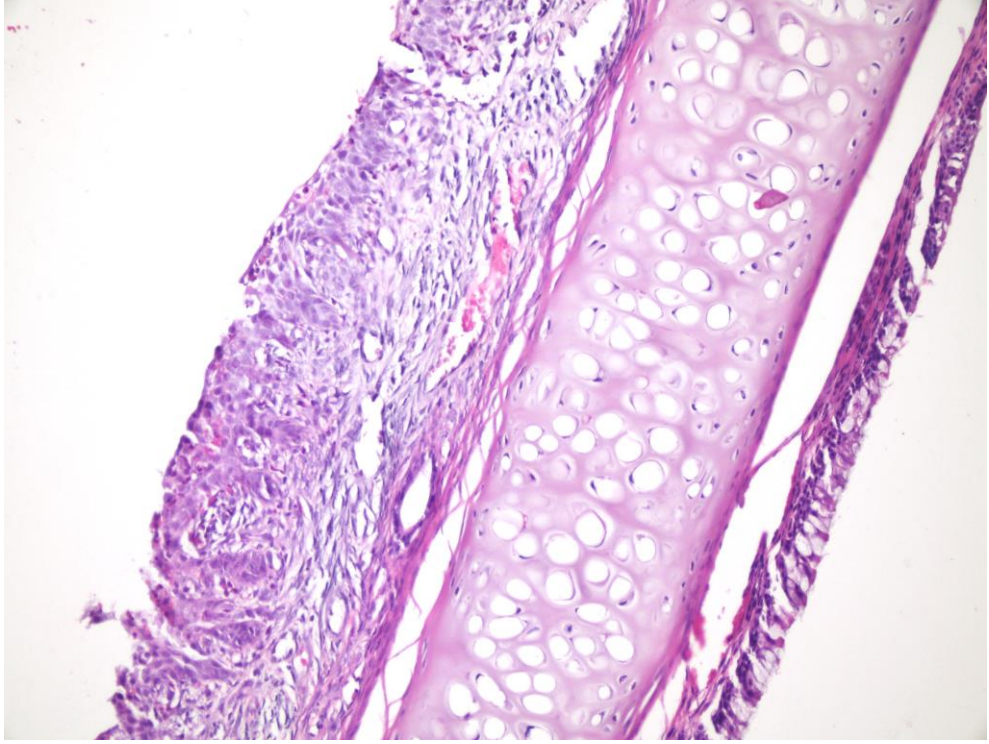


Resim 11. Kontrol grubu 1. hafta yoğun inflamasyon (H&E X 200)

Birinci hafta submukozal ödem oluşumu kontrol grubunda % 50, PRP grubunda ise % 87,5 oranında izlendi. Sonuçlar Ki-Kare testi ve Fisher'ın kesinlik testi ile değerlendirildi ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,282$) (Şekil 2).

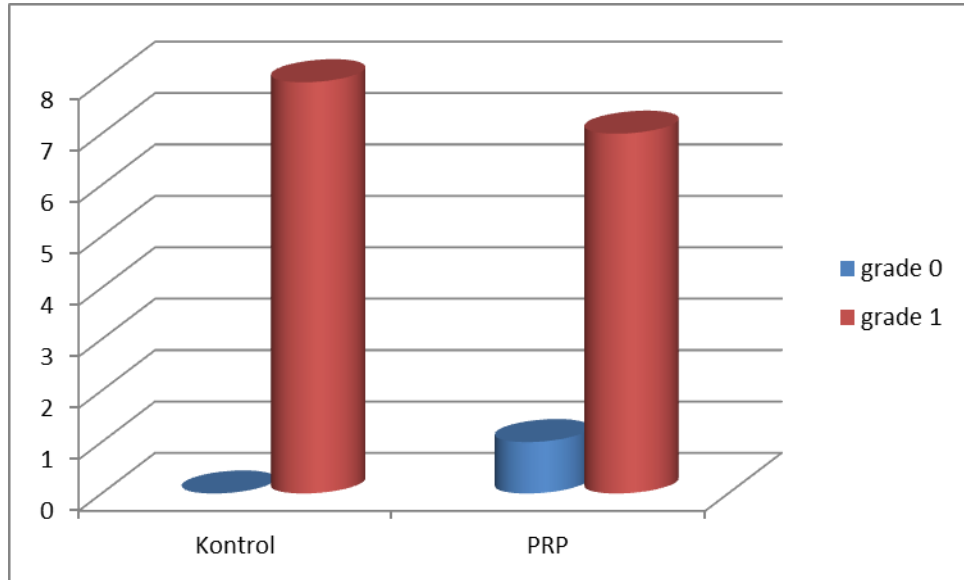


Şekil 2. 1. haftada ödem pozitifliğine göre grupların dağılımı



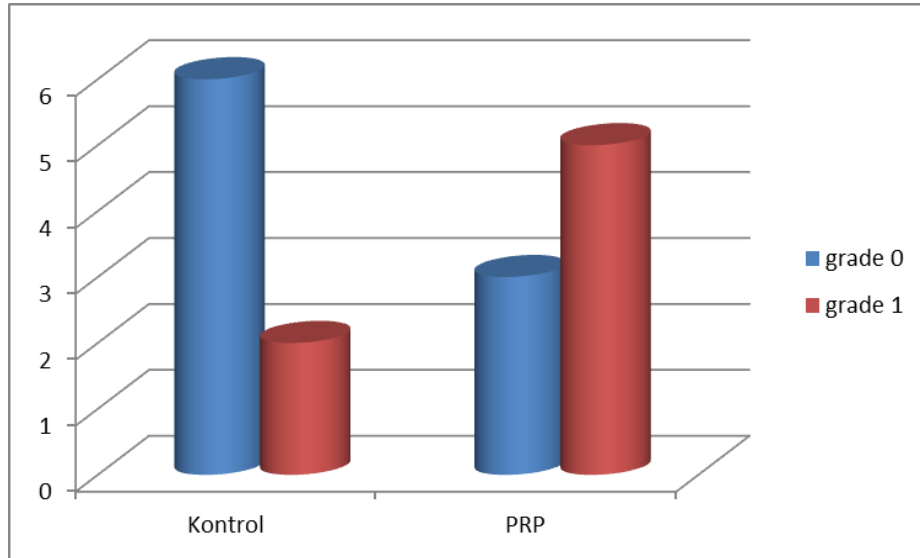
Resim 12. PRP 1. hafta grubunda belirgin ödem (H&E X 200)

Birinci haftada konjesyon varlığı kontrol grubunda % 100, PRP grubunda ise % 87.5 oranında izlendi. Gruplar Ki-Kare testi ve Fisher'ın kesinlik testi ile değerlendirildiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=1$) (Şekil 3).



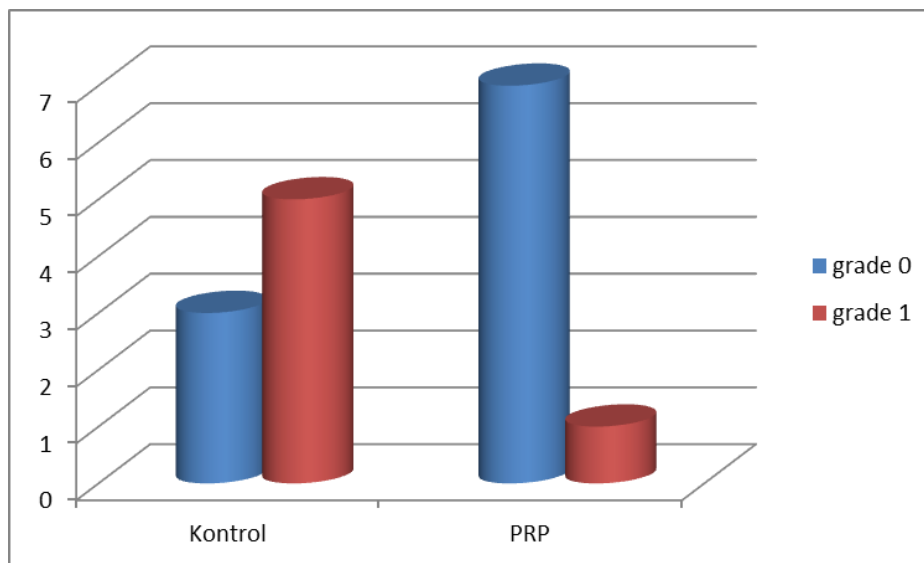
Şekil 3. 1. haftada konjesyon pozitifliğine göre grupların dağılımı

Birinci haftada goblet hücre hiperplazisi varlığı kontrol grubunda % 25, PRP grubunda ise % 75 oranında izlendi. Gruplar Ki-Kare testi ile değerlendirildiğinde iki grup arasında fark izlense de ($p=0,046$) Fisher'ın kesinlik testi ile yapılan düzeltmede bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p=0,132$) (Şekil 4).



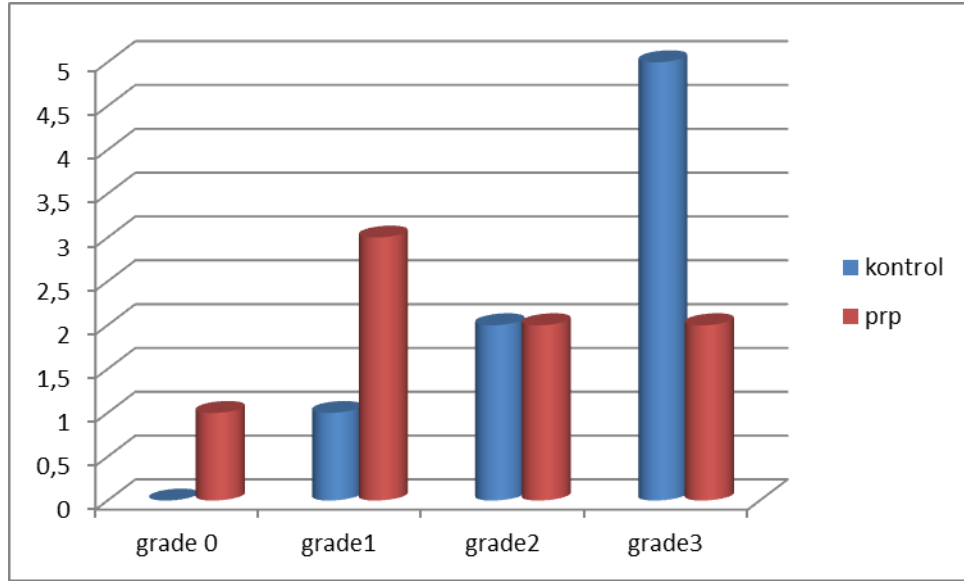
Şekil 4. 1. haftada goblet hücresi hiperplazisi pozitifliğine göre grupların dağılımı

Birinci haftada yassı epitel hücre metaplazisi varlığı kontrol grubunda % 62.5, PRP grubunda ise % 12.5 oranında izlendi. Gruplar Ki-Kare testi ile değerlendirildiğinde iki grup arasında fark izlense de ($p=0,039$) Fisher'ın kesinlik testi ile yapılan düzeltmede bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p=0,119$) (Şekil 5).

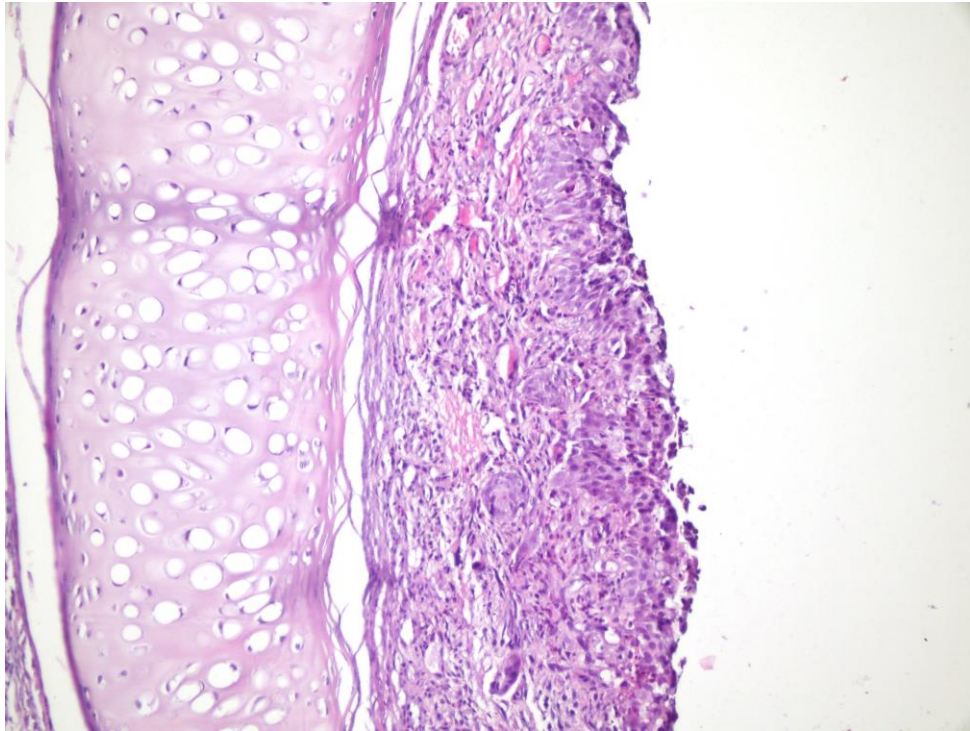


Şekil 5. 1. haftada yassı epitel hücre metaplazisi pozitifliğine göre grupların dağılımı

Birinci hafta silya kaybının şiddeti Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,084$) (Şekil 6).

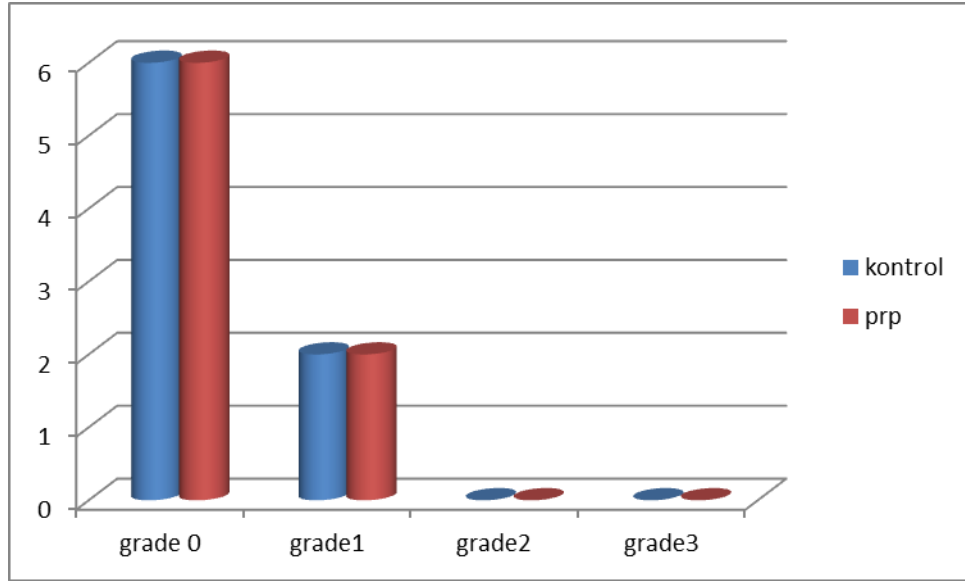


Şekil 6. 1. haftada silya kaybı derecelerine göre grupların dağılımı

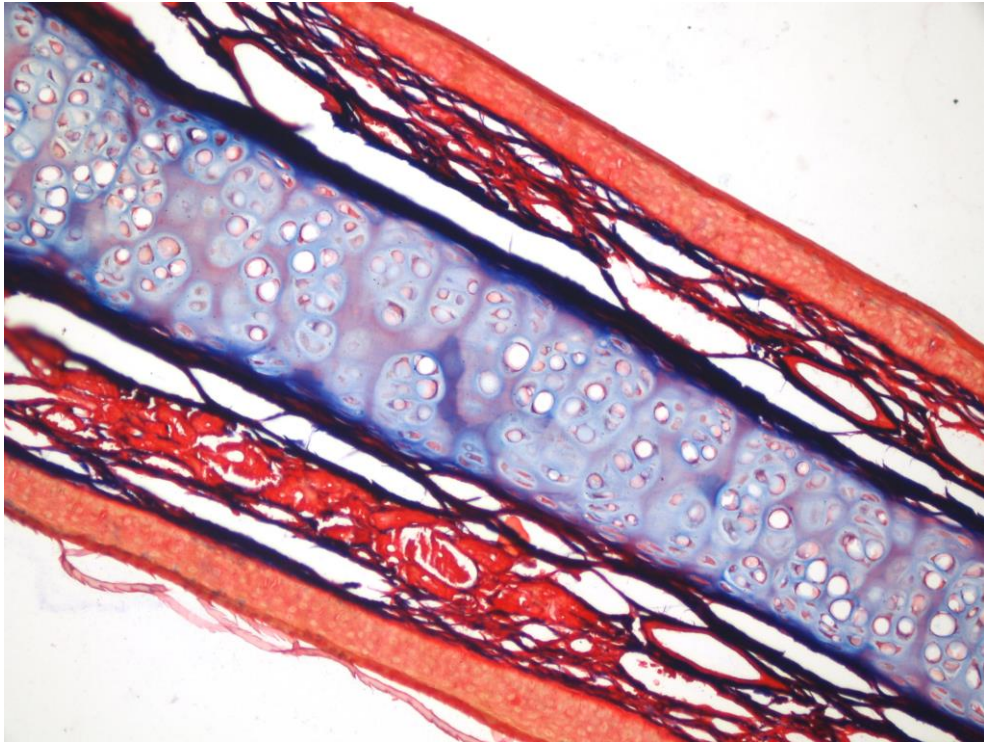


Resim 13. Kontrol 1. hafta grubunda skuamoz metaplazi, silya kaybı ve konjesyon (H&E X 200)

Birinci hafta fibrozis şiddeti Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=1$) (Şekil 7).

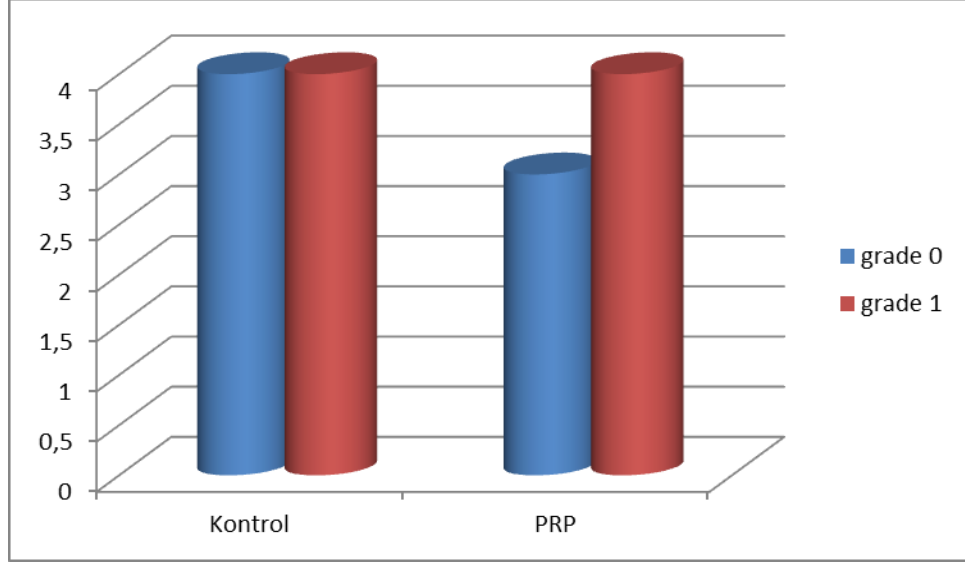


Şekil 7. 1. haftada fibrozis derecelerine göre grupların dağılımı



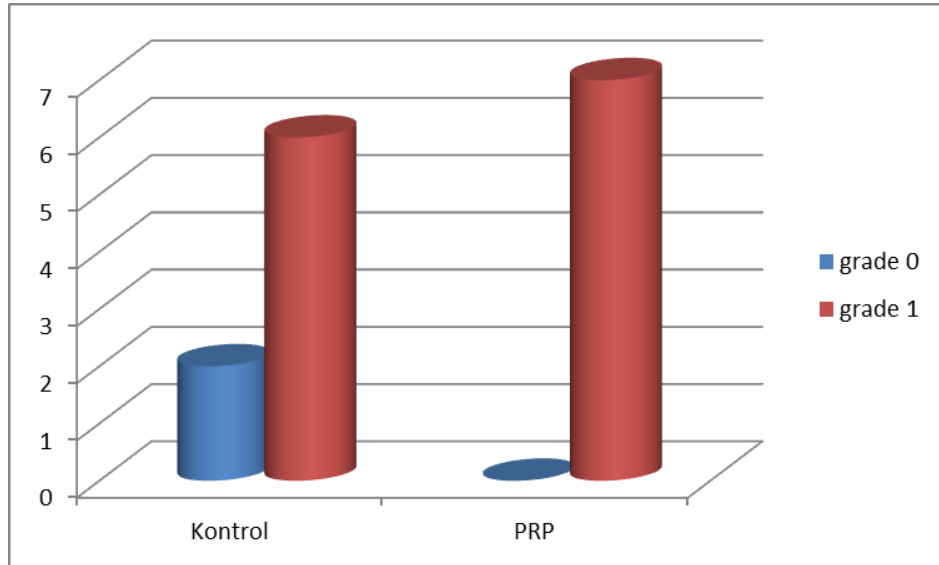
Resim 14. PRP grubu 1. hafta fibrozis izlenmedi (M&T X 400).

Üçüncü hafta submukozal ödem oluşumu kontrol grubunda % 50, PRP grubunda ise % 57.1 oranında izlendi. Grupların Ki-Kare testi ve Fisher' in kesinlik testi ile değerlendirilmesi sonucuna göre gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p=1$) (Şekil 8).



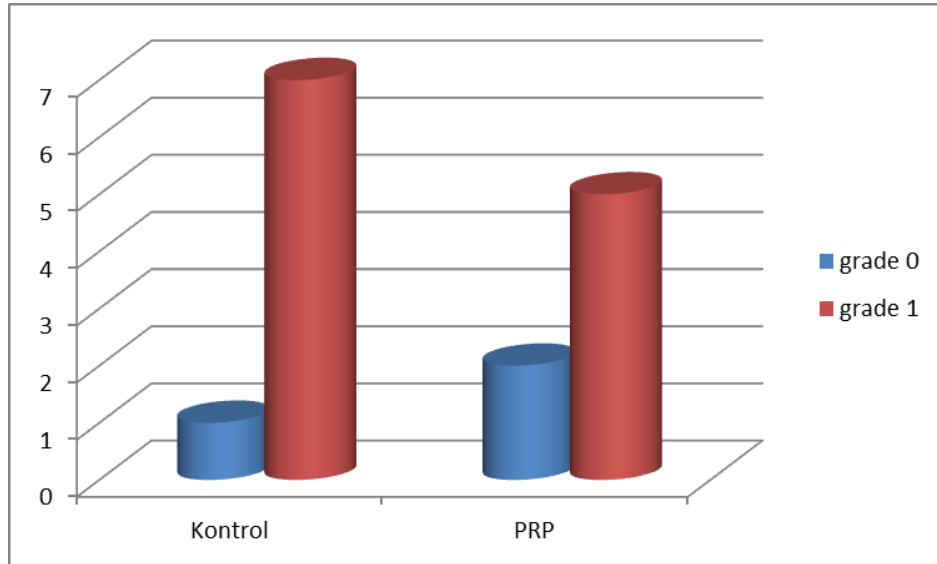
Şekil 8. 3. haftada ödem pozitifliğine göre grupların dağılımı

Üçüncü haftada konjesyon varlığı kontrol grubunda % 75, PRP grubunda %100 oranında izlendi. Gruplar Ki-Kare testi ve Fisher' in kesinlik testi ile değerlendirildiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,467$) (Şekil 9).



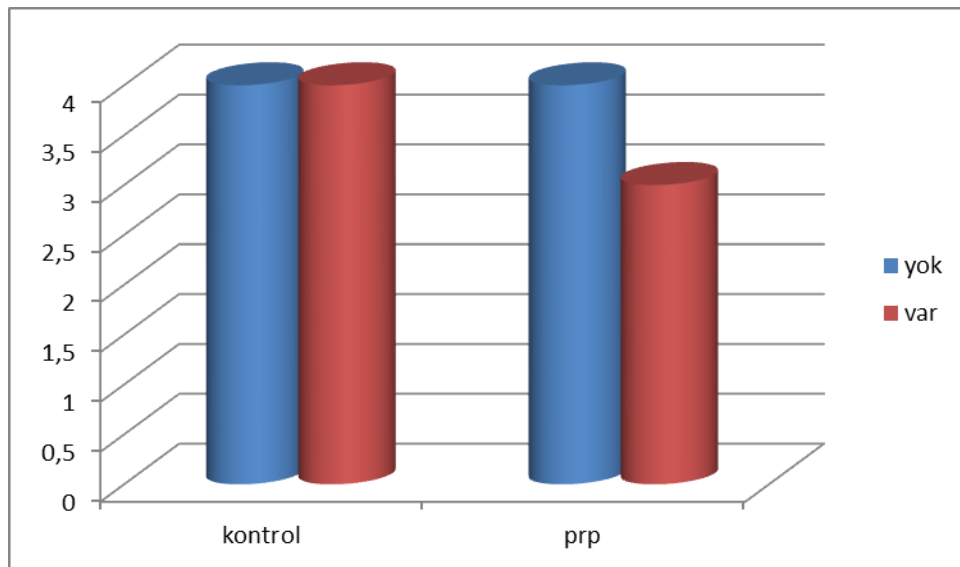
Şekil 9. 3. haftada konjesyon pozitifliğine göre grupların dağılımı

Üçüncü haftada goblet hücre hiperplazisi varlığı kontrol grubunda % 87,5, PRP grubunda %71,4 oranında izlendi. Gruplar Ki-Kare testi ve Fisher'ın kesinlik testi ile değerlendirildiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,569$). (Şekil 10).



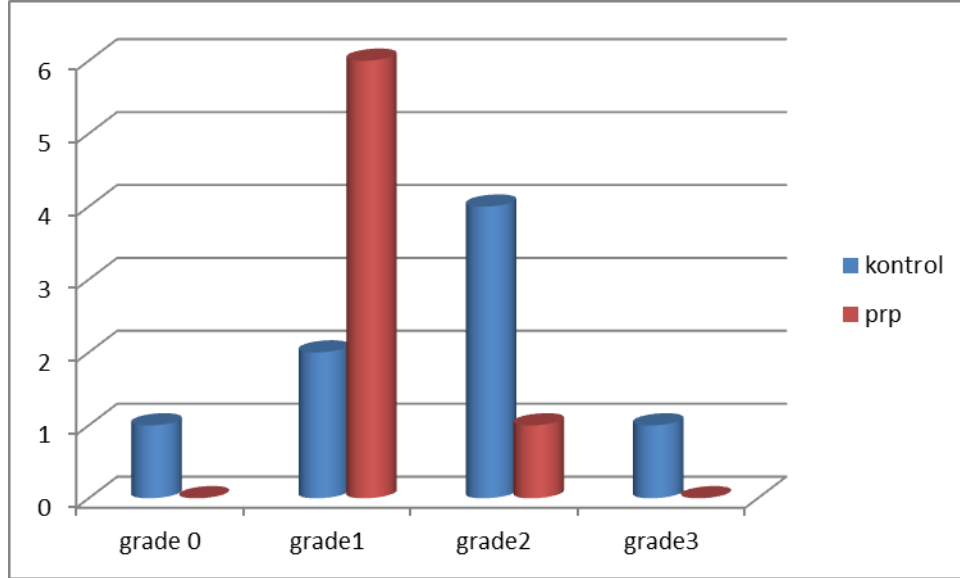
Şekil 10. 3. haftada goblet hücre hiperplazisis pozitifliğine göre grupların dağılımı

Üçüncü haftada yassı epitel hücre metaplazisi varlığı kontrol grubunda % 50, PRP grubunda %42,9 oranında izlendi. Gruplar Ki-Kare testi ve Fisher'ın kesinlik testi ile değerlendirildiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=1$) (Şekil 11).

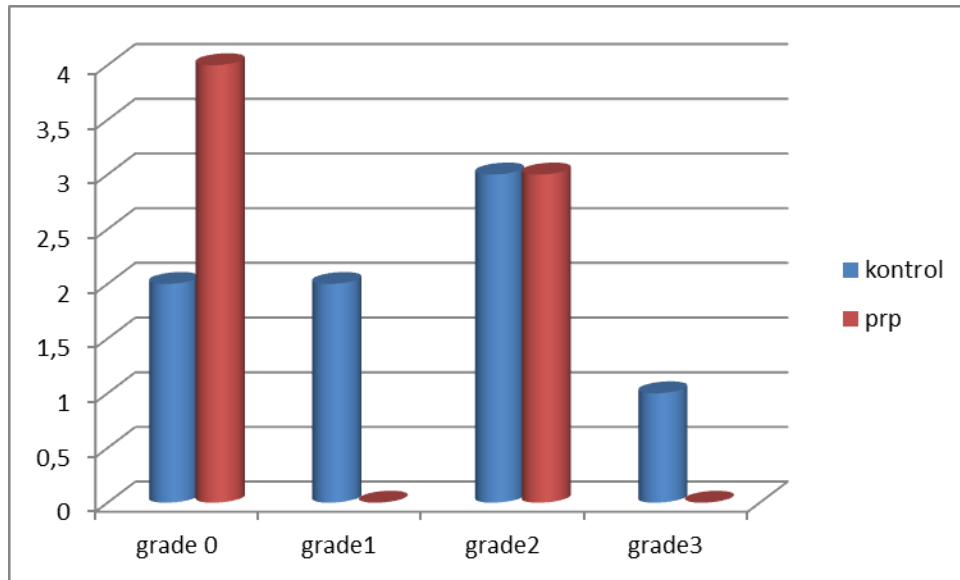


Şekil 11. 3. haftada yassı epitel hücre metaplazisi varlığına göre grupların dağılımı

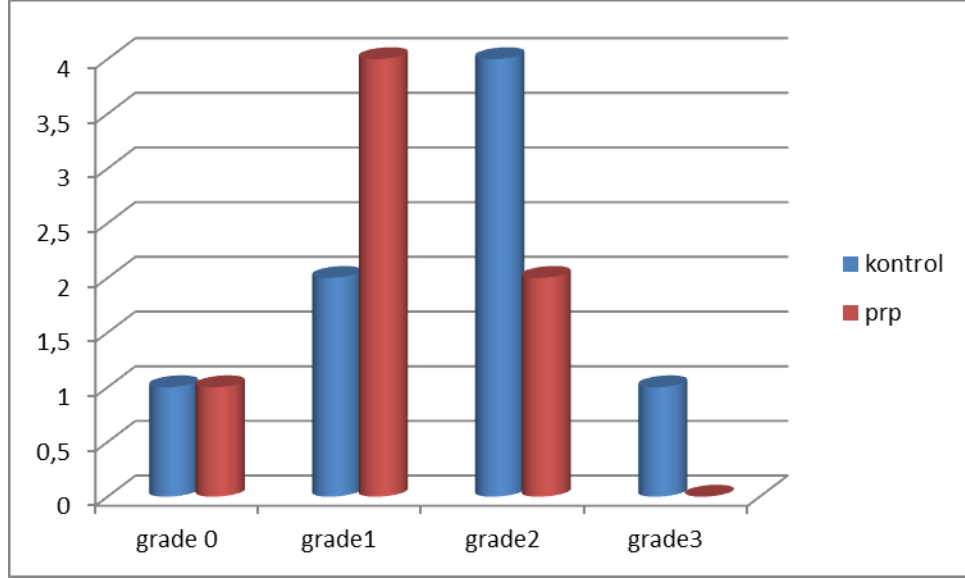
Üçüncü hafta inflamasyon şiddeti ($p=0,158$), silya kaybı ($p=0,353$) ve fibrozis şiddeti ($p=0,239$) açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Şekil 12-13-14).



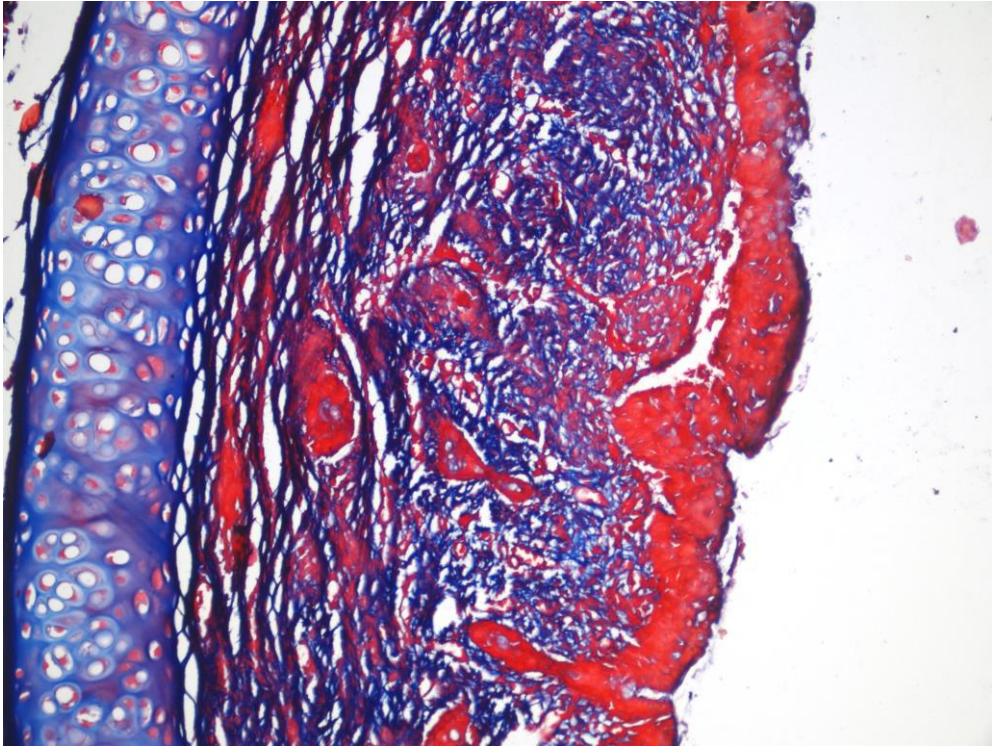
Şekil 12. 3. haftada inflamasyon derecelerine göre grupların dağılımı



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



Şekil 14. 3. haftada fibrozis derecelerine göre grupların dağılımı



Resim 15. Kontrol grubu 3. hafta yoğun fibrozis (M&T X 200)

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

PRP büyüme faktör içeriği bakımından oldukça zengindir ve yara iyileşme sürecini olumlu şekilde etkilemektedir PRP canlının kendi kanından elde edilen trombosit içeriği bakımından yoğunlaştırılmış bir üründür (5).

Yara iyileşme süreci henüz tam olarak anlaşılammış karmaşık bir süreçtir. Yara iyileşmesi temel olarak koagülasyon, inflamasyon, proliferasyon ve maturasyon evrelerinden oluşmaktadır. İnflamasyon süreci esnasında yara dokusu kenarlarında açığa çıkan kollajenin başlattığı reaksiyon ile fibronektin, trombin, trombositler ve kollajenden oluşan pıhtı formasyonu ortaya çıkar. Bu süreç hemostazı sağlar ve ayrıca büyüme faktörlerinin ve sitokinlerin salınması ve depolanması için depo görevi görür. Böylece hücreler kemotaksis, proliferasyon, anjiyogenez, erken matriks oluşumu, epitelizasyon ve maturasyon aşamaları koordine edilir. Trombosit aktivasyonu, sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin salınımı, kemotaksis ve hücreler diferansiasyon normal yara iyileşmesi açısından kritik süreçlerdir (5).

Büyüme faktörleri parakrin ve otokrin yollarla yara iyileşmesini, doku yenilenmesini ve normal hücre büyümesini kontrol eden sinyal proteinleridir. Kan ürünlerinden veya lokal dokulardan salınmaları sonucu özel bazı hedef hücreleri uyararak çoğalmalarını ve göç etmelerini sağlarlar. Büyüme faktörlerinin topikal olarak yara yerine uygulandıklarında anjiyogenez, epitelizasyon, granülasyon dokusu oluşumu ve kemik maturasyonunu artırarak normal ve gecikmiş yara iyileşmesini hızlandırdığı gösterilmiştir (65-67). PRP nin bu hedef hücreleri uyararak yara iyileşmesini hızlandırdığı düşünülmektedir. PRP kullanarak yara iyileşmesinde olduğu gibi kemik defekti bölgesindeki iyileşmeyi hızlandırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Marx ve arkadaşları (67) tümör rezeksiyonu sonrası mandibuler defektin kapatılması üzerine PRP' nin etkinliğini çalışmışlar ve PRP' nin kemik rejenerasyon hızını ve kalitesini arttırdığını göstermişlerdir. Anitua (68) diş çekimi sonrası oluşan doku defektini büyüme faktörlerinden yoğun plazma ile kapatmış ve epitelizasyon ve kemik dansitesinde artış olduğunu tespit etmişlerdir. Kim ve arkadaşları ise (69) PRP' nin titanyum diş implantlarının etrafındaki kemik defekti kapatmakta etkin olduğunu iddia etmişlerdir.

Literatürde PRP nin cilt yarası iyileşmesi üzerine etkileri değişik çalışmalarda gösterilmiştir. Kakudo ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada (5) 3. derece yanık sonrası kısmi kalınlıkta deri grefti ile doku onarımı yapmış ve greftin bir kenarına PRP uygulayıp diğer kenarına herhangi bir ilaç uygulamadan yara iyileşme sürecini incelemiştir. 13. günde greft kenarlarından biyopsi alarak PRP' nin iyileşme dokusu üzerindeki etkilerini gözlemişler ve epidermal kalınlığın PRP uygulanan alanda ilaç uygulanmayan alana göre anlamlı şekilde arttığını görmüşlerdir. Yara kenarlarında hissedilen ağrı göz önünde bulundurulduğunda ise PRP uygulanan alanda hissedilen ağrının tedavi uygulanmayan alana göre anlamlı ölçüde az olduğunu görmüşlerdir. Kazakos ve arkadaşları (6) akut travmatik yara iyileşmesinde PRP' nin yara iyileşmesi üzerine etkilerini çalışmışlardır. PRP jel ile topikal olarak tedavi edilen hastalarda kontrol grubuna göre iyileşmenin daha hızlı olduğunu göstermişlerdir. Hastaların yara yerinde hissettikleri ağrı şikayetlerini VAS ile değerlendirmişler ve PRP uygulanan hastalarda kontrol grubuna göre ağrı skorlarının anlamlı derecede düşük olduğunu gözlemişlerdir.

PRP ile ilgili KBB literatüründe ise Erkilet ve ark. deneysel olarak oluşturulmuş rat kulak zarı perforasyonlarında PRP' nin kulak zarı iyileşmesi üzerine etkisini çalışmışlardır. Bu çalışmada perfore kulak zarlarının ortalama iyileşme sürelerini karşılaştırmışlar ve PRP grubunda iyileşme süresinin kısaldığını ve bu bulgunun istatistiksel olarak anlamlı olduğunu görmüşlerdir. Aynı çalışmada lamina propria ödemi, neovaskülarizasyon, fibroblast reaksiyonu, inflamatuvar hücre yoğunluğu ve timpanik zar kalınlığı açısından kontrol grubu ve PRP grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (4). PRP kulak zarında histopatolojik düzeyde belirgin etki göstermemekle beraber doku düzeyindeki iyileşmeyi anlamlı derecede arttırmaktadır.

Çalışmamızda nazal mukozada oluşturulan akut travmatik yara sonrası 1. ve 3. haftalarda PRP ve kontrol grupları histopatolojik olarak inflamatuvar hücre yoğunluğu, silya kaybının şiddeti, fibrozis şiddeti, yassı epitel hücre metaplazisi varlığı, ödem, konjesyon ve goblet hücre hiperplazisi açısından mukayese edildi. PRP'nin birinci haftada inflamasyon şiddetini azaltıcı etkileri olduğu görüldü. PRP'nin yara iyileşmesi ve ağrı kontrolü üzerindeki bu olumlu etkileri göz önüne

alındığında postoperatif dönemde kullanımının klinik olarak oldukça faydalı olabileceği görüşündeyiz.

Fonksiyonel kapiller yoğunluğun fizyolojik ve pato-fizyolojik durumlarda doku perfüzyon kalitesi ile yakın ilişkili olduğu bilinmektedir (70). Yara yerinde artmış neovaskülarizasyon ve mikrosirkülasyon sayesinde oksijen ve diğer biyolojik maddelerin sunumu artacak ve bu durum doku iyileşmesini destekleyecektir. PRP' nin vaskularizasyonu ve mikrosirkülasyonu arttırdığına ilişkin çalışmalar da mevcuttur. Lindeboom ve ark.'nın çalışmasında PRP' nin sinüs taban elevasyonu sonrası oluşan oral mukozal yara iyileşmesi üzerindeki etkisi incelenmiştir. PRP uygulanan mukoza ile plasebo uygulanan mukoza karşılaştırıldığında ilk 10 güne kadar PRP uygulanan mukozada kapiller yoğunluk artmış olarak izlenmiştir. İkinci haftanın sonunda ise PRP uygulanan mukoza ile plasebo uygulanan mukoza arasındaki kapiller yoğunluğun eşitlendiği görülmüştür. PRP için maksimum kapiller yoğunluk ise 7. günde gözlenmiştir. Trombositler ve içerdikleri büyüme faktörlerinin topikal olarak uygulanması sonucunda gingival mukozadaki mikrosirkülasyon artmıştır (7). Kakudo ve ark.'nın (5) çalışmasında da benzer sonuçlar elde edilmiş ve dermiste bulunan kan damarlarının sayısının PRP ile tedavi edilen alanda herhangi bir tedavi uygulanmayan alanla mukayese edildiğinde anlamlı olarak artış gösterdiği bildirilmiştir. Bu bulgular trombositlerin yara bölgesinde neovaskülarizasyonu arttırarak iyileşme sürecinde lokal düzenleyiciler oldukları fikrini desteklemektedir.

Çalışmamızda üçüncü haftada PRP ve kontrol grupları arasında artmış vaskülarizasyonun bir göstergesi sayılabilecek konjesyon açısından fark izlense de bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlenmiştir.

Üst hava yollarında silyalı hücreler temizleme ve koruma gibi çok önemli görevler üstlenirler. Mukosilyer aktivite normal nazal mukozanın yara iyileşmesinde ve nazal sekresyonların temizlenmesinde oldukça önemli bir rol oynar. Özellikle postoperatif dönemde nazal mukosilyer fonksiyon bozukluğu kurutlanmaya sebep olur ve bu kurutlanma sonrası nazal obstrüksiyon ve sineşi oluşumunda artış görülür PRP nin nazal kavitede kurutlanmayı azalttığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Ayman ve ark.(71) nazal kavitede alt konkalara uygulanan submukozal diatermi sonrası PRP'nin silyer hücre fonksiyonu ve mukosilyer klirens üzerine etkisini

araştırmışlardır. Submukozal diatermi sonrası 2. ayda siliyer aktiviteyi ve mukosilyer klirensi ölçmüşler ve PRP uygulanan nazal kavitede kontrol tarafına göre mukosilyer fonksiyonlarda anlamlı artış gözlemişlerdir. Yine aynı çalışmada postoperatif dönemde izlenen kurutlanma ve hafif düzeyli kanamaların PRP uygulanan nazal kavitede anlamlı şekilde azaldığını belirtmişlerdir. Postoperatif dönemde PRP kullanımının mukosilyer klirens, kanama ve kurutlanma üzerindeki olumlu etkileri düşünüldüğünde PRP hem cerrahinin başarısını arttıracak hem de hasta konforuna katkıda bulunacak bir tedavi yöntemi olarak değerlendirilmiştir.

Yara iyileşmesinin erken evresinde yara yüzeyi skuamoz epitelle kaplanır ancak bu epitel sonrasında psödostratifiye silyalı kolumnar epitelle yer değiştirir. Mekanik travma sonrası on dördüncü günde silya ve goblet hücrelerinin yenilenmeye başladığı gösterilmiştir. Bu yenilenme sürecinin yirmi sekizinci günde hala devam ettiği bildirilmiştir (72). Benzer bir çalışmada bir koyun modelinde silya onarımının seksen dördüncü günde tamamlandığı gösterilmiştir (73). Kınıs ve ark. CAPE (Caffeic acid phenetyl ester) ile yaptığı nazal mukozal yara iyileşmesini inceleyen bir çalışmada (74) CAPE grubunda goblet hücre kaybı ve silyalı hücre kaybı kontrol ve salin gruplarına oranla önemli ölçüde azalmış bulunmuştur. Sonuç olarak yayında gösterilen bu bulguların ışığında CAPE'in mukosilyer taşıma mekanizmasında koruyucu bir etkisi olduğu vurgulanmıştır.

Bizim çalışmamızda ise PRP grubunda kontrol grubuna göre silya kaybı ve yassı epitel hücre metaplazisi özellikle birinci haftada daha az olarak izlendi. Fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Goblet hücre hiperplazisi değerlendirildiğinde özellikle birinci haftada PRP grubunda kontrol grubuna göre bir artış izlense de bu farkın da istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. Çalışmamızda PRP'nin tekrarlayan dozlarda uygulanmamış olması nedeniyle optimum etkinliğinin oluşmadığını düşünmekteyiz. Ayrıca denek sayısının az oluşu aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmamasına neden olmuş olabilir.

Nazal mukozal yara iyileşmesi oldukça karmaşık bir süreçtir. Buruna uygulanan birçok işlem sonrası (özellikle septoplasti ve FESC gibi cerrahi işlemler) nazal mukozada doku hasarı meydana gelmektedir. Ayrıca hastaların kendileri de birçok şekilde nazal mukoza hasarı oluşturabilmektedirler. Yara iyileşmesinde

gecikme yaşanması ise tekrarlayan tampon uygulamaları gibi işlemlere yol açabilmekte ve epistaksis gibi problemleri kısır döngü haline getirerek süreci uzatabilmektedir. Yara iyileşmesinde gecikme dışında sineşi ve stenoz oluşumu gibi iyileşme problemleri de meydana gelebilmekte ve bu iyileşme problemleri de farklı sorunlara neden olabilmektedirler. FESC ve septoplasti operasyonları sonrası başarısızlığın ya da hastalık tekrarının en önemli nedenlerinden ikisi sineşi oluşumu ve artmış pıhtı oluşumunu da içeren yara iyileşmesi problemleridir. Özellikle kronik sinüzit cerrahisi sonrası inflame nazal mukozada oluşan mekanik travmaya bağlı hasar sineşi oluşumu riskini arttırmaktadır (75). Biz de çalışmamızda PRP nin yara iyileşmesini olumlu yönde etkileyerek iyileşme süresini kısaltabileceği ve sonuçta sineşi oluşumunu azaltabileceğini düşünmüştük. Ancak çalışmamızda hiçbir hayvanda sineşi oluşturulamadı. Buna neden olarak kullandığımız yara modelinin (brushing teknik) sineşi oluşturmada yetersiz olduğu kanaatindeyiz Bu sebeple PRP'nin sineşi oluşumu üzerine etkisi hakkında yorum yapılamamaktadır. Bu etkinin değerlendirilmesi için daha farklı yara modelleri ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğu görüşündeyiz.

Khalmuratova ve ark. (76) sistemik deksametazon ile yaptıkları çalışmada erken evrede deksametazon tedavisinin ödem miktarını kontrol ve salin gruplarına oranla önemli miktarda azalttığını göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda PRP'nin ödem üzerinde birinci ve üçüncü haftalardaki etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlenmiştir.

Kınıs ve ark. CAPE ile yaptığı nazal mukozal yara iyileşmesi çalışmasında (74) epitelyal ve subepitelyal tabakada meydana gelen fibrozis, neovaskülarizasyon ve inflamatuvar hücre infiltrasyonuna bağlı olan inflamasyon yaygınlığı CAPE grubunda, tedavi verilmeyen ve salin verilen diğer iki gruba oranla önemli ölçüde azalmış izlenmektedir. CAPE'in nazal mukozada mekanik travma sonrası inflamasyonu önemli ölçüde azalttığı sonucuna varılmıştır. Erkilet ve ark. (4) timpanik membran perforasyonlarında PRP'nin iyileşme üzerine etkisini incelemişler ve inflamatuvar hücre yoğunluğu açısından PRP ve kontrol grupları arasında fark olmadığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda inflamatuvar hücre yoğunluğu açısından Erkilet ve ark.'nın çalışmasının aksine 1. haftada PRP ve kontrol grupları arasında

istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir ($p=0,009$). PRP, birinci haftada gözlenen inflamasyon şiddetini azaltmıştır.

Sonuç olarak PRP'nin yara iyileşmesinin akut döneminde inflamasyon şiddeti üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisi gösterilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da silya kaybı, yassı epitel hücre metaplazisi ve goblet hücre hiperplazisi açısından özellikle yara iyileşmesinin akut evresinde muhtemel olumlu etkileri gözlenmiştir. Az sayıda hayvan kullanılmış olması ve PRP'nin tek doz olarak uygulanmış olması bu çalışmanın kısıtlılıkları olarak görülmektedir. Tekrarlayan dozlarda PRP uygulamaları ile daha fazla hayvan üzerinde yapılacak çalışmalarda bu parametreler açısından da anlamlı sonuçlar elde edilebileceği kanaatindeyiz. PRP'nin nazal mukozal yara iyileşmesi üzerindeki histopatolojik etkilerinin daha iyi anlaşılabilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

ÖZET

Platelet Rich Plasma (PRP)'nın Nazal Mukozada Yara İyileşmesi Üzerine Etkisi

Platelet rich plazma (PRP) canlıının kendi kanından elde edilen platelet içeriği bakımından yoğun otolog bir üründür. Plateletler akut yara iyileşmesinde yara yerine gelen ilk hücrelerdendir. Koagülasyon içerisindeki 10 dakikada plateletler içerdikleri granüllerden birçok protein salgırlar. Bu proteinler yara iyileşmesi sürecinde rol alan hücrelere bağlanarak hücre proliferasyonu, matriks oluşumu, osteoid oluşumu ve kollajen sentezi gibi işlemleri düzenlerler ve yara iyileşmesinde etkin rol alırlar. Cilt, oral mukoza benzeri birçok bölgede PRP kullanılmış olup, literatürde nazal mukoza ile ilgili histopatolojik çalışmasına rastlanmamıştır.

Biz bu çalışmamızda PRP'nin nazal mukozada yara iyileşmesi üzerine olan etkisini araştırıp, nazal mukozanın hasarlandığı durumlarda (septoplasti, endoskopik sinüs cerrahisi, epistaksis) mukozal yara iyileşmesinin daha hızlı ve kaliteli olmasını sağlayacak ve böylece komplikasyonları minimal seviyede tutabilecek bir tedavi yöntemi elde etmeyi amaçladık.

Bu çalışmada ağırlıkları 2.8-3.5 kg (ortalama 3.2 kg) ağırlığında 32 adet erkek Yeni Zelanda beyaz tavşanı kullanıldı. Sağ nazal kavitelerine girilerek interdental fırça yardımı ile (brushing technique) septum, konka ve lateral nazal duvarlarında mukozal hasar oluşturuldu. Hayvanlar dört gruba ayrıldı. İlk iki grup birinci haftada, ikinci iki grup ise üçüncü haftada sakrifiye edildi. Histopatolojik inceleme için biyopsi örnekleri Hematoksilen-Eozin ve Masson-Trikrom boyaları ile boyandı. Histopatolojik skorlama sonuçlarına göre değerlendirildi.

Histopatolojik skorlama sonuçlarına göre birinci haftada goblet hücre hiperplazisi, ödem, konjesyon, silya kaybı, fibrozis ve yassı epitel hücre metaplazisi parametreleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.

Histopatolojik skorlama sonuçlarına göre birinci haftada inflamasyon şiddeti açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.009$). PRP inflamasyonu azalttı.

Histopatolojik skorlama sonuçlarına göre üçüncü haftada goblet hücre hiperplazisi, ödem, konjesyon, silya kaybı, fibrozis, inflamasyon ve yassı epitel hücre metaplazisi parametreleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.

Yukarıdaki sonuçlar göz önüne alındığında PRP'nin nazal mukoza hasarı sonrası akut dönemde inflamasyonu azaltarak yara iyileşme sürecini etkileyebileceği düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: PRP, nazal mukoza, yara iyileşmesi

SUMMARY

Effects of Platelet Rich Plasma (PRP) on Wound Healing in the Nasal Mucosa (Animal Model)

Platelet rich plasma (PRP) is defined as a volume of the plasma fraction of autologous blood with a platelet concentration above baseline. Platelets are among the first cells to respond a wound site, and are critical to the initiation of wound healing. Within 10 minutes of blood coagulation, platelets release a burst of proteins from their granules. The network of activated growth factors induces intracellular signaling pathways that lead to the production of proteins essential to the regenerative processes, such as cell proliferation, matrix formation, osteoid production and collagen synthesis. PRP has been studied lots of tissues such as skin, oral mucosa and muscle, except of nasal septal mucosa.

In this study we plan to use PRP to treat nasal traumatic wounds. Our aim is to assess the effects of PRP on nasal mucosal wound healing. It is important for the situations, in which nasal mucosa gets hurt such as septoplasty, FESS, epistaxis. The question is “is the PRP can be used to heal the wounds faster and proper to decrease complications”. If it is, that provides us a simple and useful medical treatment option.

In this study, 32 young adult male white New Zealand Rabbits weighing between 2800-3500 gram were used. A unilateral wound (right) in the nasal mucosa was injured using the brushing technique. The animals were randomly divided into four groups. The first two groups were sacrificed in day seven (control, PRP). The second two groups were sacrificed in day 21th (control, PRP). Biopsy specimens were stained with hematoxylin-eosin and Masson-Trichrome. The results were evaluated according to the histopathological scoring results.

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

According to the histopathological scale, on first week the results of inflammation were statistically significant ($p=0.009$).

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

Considering the above results, it can be concluded that PRP could decrease the inflammation on the acute stage of wound healing and can effect nasal mucosal healing and increase the postoperative success.

Key words: PRP, nasal mucosa, wound healing

KAYNAKLAR

1. Reinke JM, Sorg H. Wound repair and regeneration. *Eur Surg Res.* 2012;49(1):35-43.
2. Moon SH, Baek SO, Jung SN, Seo BF, Lee DC, Kwon H. Efficacy of biodegradable synthetic polyurethane foam for packing nasal bone fractures. *J Craniofac Surg.* 2012;23(6):1848-50.
3. Arnoczky SP, Sheibani-Rad S. The basic science of platelet-rich plasma (PRP): what clinicians need to know. *Sports Med Arthrosc.* 2013;21(4):180-5.
4. Erkilet E, Koyuncu M, Atmaca S, Yarim M. Platelet-rich plasma improves healing of tympanic membrane perforations: experimental study. *J Laryngol Otol.* 2009;123(5):482-7.
5. Kakudo N, Kushida S, Minakata T, Suzuki K, Kusumoto K. Platelet-rich plasma promotes epithelialization and angiogenesis in a splitthickness skin graft donor site. *Med Mol Morphol.* 2011;44(4):233-6.
6. Kazakos K, Lyras DN, Verettas D, Tilkeridis K, Tryfonidis M. The use of autologous PRP gel as an aid in the management of acute trauma wounds. *Injury.* 2009;40(8):801-5.
7. Lindeboom JA, Mathura KR, Aartman IH, Kroon FH, Milstein DM, Ince C. Influence of the application of platelet-enriched plasma in oral mucosal wound healing. *Clin Oral Implants Res.* 2007;18(1):133-9.
8. Mehrannia M, Vaezi M, Yousefshahi F, Rouhipour N. Platelet rich plasma for treatment of nonhealing diabetic foot ulcers: a case report. *Can J Diabetes.* 2014;38(1):5-8.
9. Sarvajnamurthy S, Suryanarayan S, Budamakuntala L, Suresh DH. Autologous platelet rich plasma in chronic venous ulcers: study of 17 cases. *J Cutan Aesthet Surg.* 2013;6(2):97-9.
10. Wroblewski AP, Mejia HA, Wright VJ. Application of platelet-rich plasma to enhance tissue repair. *Operative Techniques in Orthopaedics.* 2010;20(2):98-105.
11. Ng BA, Ramsey RG, Corey JP. The distribution of nasal erectile mucosa as visualized by magnetic resonance imaging. *Ear Nose Throat J.* 1999;78(3):159, 63-6.
12. Saunders MW, Jones NS, Kabala JE. Parameters of nasal airway anatomy on magnetic resonance imaging correlate poorly with subjective symptoms of nasal patency. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1999;24(5):431-4.
13. Huizing EH, de Groot JAM. Functional reconstructive nasal Surgery. Studgart-New York: Thieme, 2003: 7-108.
14. Kennedy DW, Senior BA, Gannon FH, Montone KT, Hwang P, Lanza DC. Histology and histomorphometry of ethmoid bone in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 1998;108(4 Pt 1):502-7.

15. Ozan E, Çolakoğlu N, Kuloğlu T, Burun Histolojisi *Türkiye Klinikleri J E.N.T.-Special Topics* 2009;2(2):11-5.
16. Önerci M. Endoskopik Sinüs Cerrahisi. İkinci baskı, Ankara, Kutsan ofset, 1-24;1999.
17. Bolger WE, Leonard D, Dick EJ, Jr., Stierna P. Gram negative sinusitis: a bacteriologic and histologic study in rabbits. *Am J Rhinol.* 1997;11(1):15-25.
18. Arıkan OK. Paranasal sinüslerin anatomisi ve fizyolojisi. In:Koç C, ed. *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi*. Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara 2004:427-19.
19. Tekdemir İ, Cömert E, Cömert A. Burun Anatomisi. Koç C ed. *Temel Rinoloji*. Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara 2009; s: 1-16.
20. Sancak B, Cumhuriyet M. Fonksiyonel Anatomi Baş-Boyun ve İç Organlar. Metu Yayıncılık Ankara. 1999;108-113.
21. Jones N. The nose and paranasal sinuses physiology and anatomy. *Adv Drug Deliv Rev.* 2001;51(1-3):5-19.
22. Huizing EH, de Groot JAM, eds:Surgical Physiology. In: *Functional reconstructive nasal surgery*. Stuttgart, Newyork: Thieme; 2003:46-56.
23. Hızal E, Çakmak Ö. Burun ve Paranasal Sinüslerin Fizyolojisi. Koç C ed. *Temel Rinoloji*. Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara 2009; s: 17-38.
24. Swift DL. Physical principles of airflow and transport phenomena influencing air modification, in: D.F. Proctor, I.Anderson (Eds.), *The Nose: Upper Airway Physiology and the Atmospheric Environment*. Amsredam: Elsevier; 1982. 337-47 p.
25. Cooney TR, Huissoon AP, Powell RJ, Jones NS. Investigation for immunodeficiency in patients with recurrent ENT infections. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 2001;26(3):184-8.
26. Kerr A, ed: Rhinology. In: *Scott-Brown's Otolaryngology*. 6th ed. Oxford: Butterworth-Heinemann; 1997.
27. Watelet JB, Bachert C, Gevaert P, Van Cauwenberge P. Wound healing of the nasal and paranasal mucosa: a review. *Am J Rhinol.* 2002;16(2):77-84.
28. Altman DJ, Schneider SL, Thompson DA, Cheng HL, Tomasi TB. A transforming growth factor beta 2 (TGF-beta 2)-like immunosuppressive factor in amniotic fluid and localization of TGF-beta 2 mRNA in the pregnant uterus. *J Exp Med.* 1990;172(5):1391-401.
29. Bartold PM, Raben A. Growth factor modulation of fibroblasts in simulated wound healing. *J Periodontal Res.* 1996;31(3):205-16.
30. Deuel TF, Senior RM, Huang JS, Griffin GL. Chemotaxis of monocytes and neutrophils to platelet-derived growth factor. *J Clin Invest.* 1982;69(4):1046-9.
31. Schultz G, Rotatori DS, Clark W. EGF and TGF-alpha in wound healing and repair. *J Cell Biochem.* 1991;45(4):346-52.

32. Blotnick S, Peoples GE, Freeman MR, Eberlein TJ, Klagsbrun M. T lymphocytes synthesize and export heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor and basic fibroblast growth factor, mitogens for vascular cells and fibroblasts: differential production and release by CD4+ and CD8+ T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91(8):2890-94.
33. Lynch SE, Nixon JC, Colvin RB, Antoniades HN. Role of platelet-derived growth factor in wound healing: synergistic effects with other growth factors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1987;84(21):7696-700.
34. Knighton DR, Hunt TK, Scheuenstuhl H, Halliday BJ, Werb Z, Banda MJ. Oxygen tension regulates the expression of angiogenesis factor by macrophages. *Science*. 1983;221(4617):1283-5.
35. Brown LF, Lanir N, McDonagh J, Tognazzi K, Dvorak AM, Dvorak HF. Fibroblast migration in fibrin gel matrices. *Am J Pathol*. 1993;142(1):273-83.
36. Lanir N, Ciano PS, Van de Water L, McDonagh J, Dvorak AM, Dvorak HF. Macrophage migration in fibrin gel matrices. II. Effects of clotting factor XIII, fibronectin, and glycosaminoglycan content on cell migration. *J Immunol*. 1988;140(7):2340-9.
37. Simpson DM, Ross R. The neutrophilic leukocyte in wound repair a study with antineutrophil serum. *J Clin Invest*. 1972;51(8):2009-23.
38. Assoian RK, Fleurdelys BE, Stevenson HC, Miller PJ, Madtes DK, Raines EW, et al. Expression and secretion of type beta transforming growth factor by activated human macrophages. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1987;84(17):6020-4.
39. Pierce GF. Macrophages: important physiologic and pathologic sources of polypeptide growth factors. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1990;2(3):233-4.
40. Wilhelm DL. Regeneration of tracheal epithelium. *J Pathol Bacteriol*. 1953;65(2):543-50.
41. Hosemann W, Wigand ME, Gode U, Langer F, Dunker I. Normal wound healing of the paranasal sinuses: clinical and experimental investigations. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1991;248(7):390-4.
42. Inayama Y, Hook GE, Brody AR, Cameron GS, Jetten AM, Gilmore LB, et al. The differentiation potential of tracheal basal cells. *Lab Invest*. 1988;58(6):706-17.
43. Mignatti P, Rifkin DB. Biology and biochemistry of proteinases in tumor invasion. *Physiol Rev*. 1993;73(1):161-95.
44. Sato H, Takino T, Okada Y, Cao J, Shinagawa A, Yamamoto E, et al. A matrix metalloproteinase expressed on the surface of invasive tumour cells. *Nature*. 1994;370(6484):61-5.
45. Fanucchi MV, Harkema JR, Plopper CG, Hotchkiss JA. In vitro culture of microdissected rat nasal airway tissues. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1999;20(6):1274-85.

46. Herard AL, Zahm JM, Pierrot D, Hinnrasky J, Fuchey C, Puchelle E. Epithelial barrier integrity during in vitro wound repair of the airway epithelium. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1996;15(5):624-32.
47. Zahm JM, Kaplan H, Herard AL, Doriot F, Pierrot D, Somelette P, et al. Cell migration and proliferation during the in vitro wound repair of the respiratory epithelium. *Cell Motil Cytoskeleton*. 1997;37(1):33-43.
48. Zahm JM, Chevillard M, Puchelle E. Wound repair of human surface respiratory epithelium. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1991;5(3):242-8.
49. Zahm JM, Pierrot D, Chevillard M, Puchelle E. Dynamics of cell movement during the wound repair of human surface respiratory epithelium. *Biorheology*. 1992;29(5-6):459-65.
50. Herard AL, Pierrot D, Hinnrasky J, Kaplan H, Sheppard D, Puchelle E, et al. Fibronectin and its alpha 5 beta 1-integrin receptor are involved in the wound-repair process of airway epithelium. *Am J Physiol*. 1996;271(5 Pt 1):L726-33.
51. Zahm JM, Debordeaux C, Raby B, Klossek JM, Bonnet N, Puchelle E. Motogenic effect of recombinant HGF on airway epithelial cells during the in vitro wound repair of the respiratory epithelium. *J Cell Physiol*. 2000;185(3):447-53.
52. Min YG, Rhee CS, Kwon SH, Lee KS, Yun JB. Effects of IL-1 beta, TNF-alpha, and TGF-beta on proliferation of human nasal epithelial cells in vitro. *Am J Rhinol*. 1998;12(4):279-82.
53. Benali R, Tournier JM, Chevillard M, Zahm JM, Klossek JM, Hinnrasky J, et al. Tubule formation by human surface respiratory epithelial cells cultured in a three-dimensional collagen lattice. *Am J Physiol*. 1993;264(2 Pt 1):L183-92.
54. Buisson AC, Zahm JM, Polette M, Pierrot D, Bellon G, Puchelle E, et al. Gelatinase B is involved in the in vitro wound repair of human respiratory epithelium. *J Cell Physiol*. 1996;166(2):413-26.
55. Dupuit F, Zahm JM, Pierrot D, Brezillon S, Bonnet N, Imler JL, et al. Regenerating cells in human airway surface epithelium represent preferential targets for recombinant adenovirus. *Hum Gene Ther*. 1995;6(9):1185-93.
56. Plotkowski MC, Zahm JM, Tournier JM, Puchelle E. Pseudomonas aeruginosa adhesion to normal and injured respiratory mucosa. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1992;87 Suppl 5:61-8.
57. Roger P, Puchelle E, Bajolet-Laudinat O, Tournier JM, Debordeaux C, Plotkowski MC, et al. Fibronectin and alpha5beta1 integrin mediate binding of Pseudomonas aeruginosa to repairing airway epithelium. *Eur Respir J*. 1999;13(6):1301-9.
58. Eppley BL, Pietrzak WS, Blanton M. Platelet-rich plasma: a review of biology and applications in plastic surgery. *Plast Reconstr Surg*. 2006;118(6):147e-59e.
59. Franco D, Franco T, Schettino AM, Filho JM, Vendramin FS. Protocol for obtaining platelet-rich plasma (PRP), platelet-poor plasma (PPP), and thrombin for autologous use. *Aesthetic Plast Surg*. 2012;36(5):1254-9.

60. Haynesworth S, Kadiyala S, Bruder S. 4: 48 Platelet rich plasma stimulates stem cell chemotaxis, proliferation and potentiates osteogenic differentiation. *The Spine Journal*. 2002;2(5):68.
61. Pietrzak WS, Eppley BL. Platelet rich plasma: biology and new technology. *J Craniofac Surg*. 2005;16(6):1043-54.
62. Foster TE, Puskas BL, Mandelbaum BR, Gerhardt MB, Rodeo SA. Platelet-rich plasma: from basic science to clinical applications. *Am J Sports Med*. 2009;37(11):2259-72.
63. Nikolidakis D, Jansen JA. The biology of platelet-rich plasma and its application in oral surgery: literature review. *Tissue Eng Part B Rev*. 2008;14(3):249-58.
64. Messoria MR, Nagata MJH, Furlaneto FAC, Dornelles RCM, Bomfim SRM, Deliberador TM, et al. A standardized research protocol for platelet-rich plasma (PRP) preparation in rats. *RSBO (Online)*. 2011;8(3):299-304.
65. Fennis JP, Stoelinga PJ, Jansen JA. Mandibular reconstruction: a histological and histomorphometric study on the use of autogenous scaffolds, particulate cortico-cancellous bone grafts and platelet rich plasma in goats. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2004;33(1):48-55.
66. Hom DB. Growth factors and wound healing in otolaryngology. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1994;110(6):560-4.
67. Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR. Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1998;85(6):638-46.
68. Anitua E. Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1999;14(4):529-35.
69. Kim SG, Chung CH, Kim YK, Park JC, Lim SC. Use of particulate dentin-plaster of Paris combination with/without platelet-rich plasma in the treatment of bone defects around implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2002;17(1):86-94.
70. Nolte D, Zeintl H, Steinbauer M, Pickelmann S, Messmer K. Functional capillary density: an indicator of tissue perfusion? *Int J Microcirc Clin Exp*. 1995;15(5):244-9.
71. Salaheldin AH, Hussein A. Effect of platelet-rich plasma on nasal mucociliary clearance after submucous diathermy of inferior turbinate. *Egyptian Journal of Ear, Nose, Throat and Allied Sciences*. 2012;13(2):71-5.
72. Khalmuratova R, Jeon SY, Kim DW, Kim JP, Ahn SK, Park JJ, et al. Wound healing of nasal mucosa in a rat. *Am J Rhinol Allergy*. 2009;23(6):e33-7.
73. Athanasiadis T, Beule AG, Robinson BH, Robinson SR, Shi Z, Wormald PJ. Effects of a novel chitosan gel on mucosal wound healing following endoscopic sinus surgery in a sheep model of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2008;118(6):1088-94.

74. Kinis V, Ozbay M, Akdag M, Alabalik U, Gul A, Yilmaz B, et al. Effects of caffeic acid phenethyl ester on wound healing of nasal mucosa in the rat: an experimental study. *Am J Otolaryngol*. 2014;35(4):482-6.
75. Jorissen M. Postoperative care following endoscopic sinus surgery. *Rhinology*. 2004;42(3):114-20.
76. Khalmuratova R, Kim DW, Jeon SY. Effect of dexamethasone on wound healing of the septal mucosa in the rat. *Am J Rhinol Allergy*. 2011;25(3):112-6.