



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

FONKSİYONEL ENDOSKOPIK SİNÜS CERRAHİSİ SONRASI
SUBMUKOZAL TROMBOSİTTEN ZENGİN PLAZMA
ENJEKSİYONUNUN YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE
ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. UĞUR YILDIRIM
TIPTA UZMANLIK TEZİ

SAMSUN-2018



T.C.

ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**FONKSİYONEL ENDOSKOPIK SİNÜS CERRAHİSİ SONRASI
SUBMUKOZAL TROMBOSİTTEN ZENGİN PLAZMA
ENJEKSİYONUNUN YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE
ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. UĞUR YILDIRIM

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Özgür KEMAL

SAMSUN-2018

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Uğur YILDIRIM

Doğum Tarihi ve Yeri: 31.05.1987 / Ünye-Ordu

Öğrenim Durumu: Yüksek Lisans

Derece	Okul	Yıl
İlk/Orta	Fatsa Sakarya İlkokulu	1993-1997
İlk/Orta	Fatsa Atatürk İlköğretim Okulu	1997-2001
Lise	Fatsa Anadolu Lisesi	2001-2005
Lisans/Yüksek lisans	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi	2005-2012

Görevler:

Görev Unvanı	Görev Yeri	Yıl
Pratisyen Tabip	Fatsa Toplum Sağlığı Merkezi	2012
Aile Hekimi	Fatsa Kurtuluş Aile Sağlığı Merkezi	2012-2013
Pratisyen Tabip	Ünye Devlet Hastanesi	2013
Araştırma Görevlisi	Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi	2013-Günümüz

Yayınlar:

Yurt İçi Poster Sunum

1. Karlı R, Yıldırım U., Yılmaz M., Çeçen A., Düzgün B. Transservical Ekstrakapsüller Minimal Invaziv Yaklaşım İle Parafarengeal Schwannoma Eksizyonu; Olgu Sunumu. Poster Sunumu, 38. Türk Ulusal Kulak Burun Bogaz ve Bas Boyun Cerrahisi Kongresi, 26-30 Ekim 2016, Antalya.
2. Atmaca S, Yağmur Ç, Çeçen A, Yıldırım U, Konjenital Orta Hat Kitleli Nazal Glioma: Olgu Sunumu, Poster Sunumu, 13. Türk Rinoloji Kongresi, 4-7 Mayıs 2017, Antalya.

Yurt İçi Sözlü Sunum

1. Günbey E, Tanrıvermiş Sayıt A, Günbey HP, Terzi Y, Elmalı M, Yıldırım U, Ünal R. Kribriform Plate Boyutları İle Frontal Sinüs Boyutları Arasındaki İlişkiler, Sözlü Sunum, 37. Türk Ulusal Kulak Burun Bogaz Ve Bas Boyun Cerrahisi Kongresi, 28 Ekim - 01 Kasım 2015, Antalya.
2. Yıldırım U., Kemal Ö., Bekir B., Endoskopik Transkanal Kıkırdak Timpanoplasti: Video ile Vaka Sunumu. 6. Ulusal Otoloji Nörootoloji Kongresi, 28 Nisan – 1 Mayıs, Antalya.

Yurt Dışı Poster Sunum

1. I Yucel, O Kemal, Y Kemal, A Bel, U Yıldırım, S Atmaca, M. Koyuncu, R. Unal. The value of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in salivary gland tumors. Poster Presentation, ASCO Annual Meetings 1-6 June 2017, Alexandria, Virginia.

Ulusal Hakemli Dergi Yayınları

1. Atmaca S, Çeçen A, Yıldırım U, Yağmur Ç, Konjenital Orta Hat Kitleli: Nazal Glioma, Entcase 2018;2:377.

Uluslararası Hakemli Dergi Yayınları

1. Yıldırım U., Karlı R., Gün S. Pediatric Intranasal Lobular Capillary Hemangioma: A Rare Clinical Entity. Balkan Med J 2017;34:586-7.

2. Yildirim U., Kemal Ö., Can B. A Rare Cause of Resistant Epistaxis: Lobular Capillary Hemangioma Arising from the Inferior Turbinate. *Turk Arch Otorhinolaryngol.* 2018;1:58-60.
3. Kutlug S, Gunbey E, Sogut A, Celiksoy MH, Kardas S, Yildirim U, Karli R, Murat N, Sancak R, Evaluation of olfactory function in children with allergic rhinitis and nonallergic rhinitis, *International Journal Of Pediatric Otorhinolaryngology*, 2016; 86: 172-176.
4. Gunbey E, Sayit AT, Gunbey HP, Terzi T, Elmali M, Yildirim U, Unal R. Evaluating the Cribriform Plate Dimensions, Frontal Sinus Ostium Sizes and Frontal Sinus Volume with Computed Tomography. *Current Medical Imaging Reviews*, 2018; 14: 587-593.
5. Atmaca S, Yildirim U, Elmali M. Non-cholesteatomatous chronic otitis media complicated with suppurative labyrinthitis. *B-ENT*, 2018; 14: 41-44.
6. Karli R, Yildirim U. Endoscopic Management of Spontaneous Cerebrospinal Fluid Fistula Caused by Clival Defect. *J Craniofac Surg.* 2018, doi: 10.1097/SCS.0000000000004690. [Epub ahead of print].



ÖZET

Amaç: Endoskopik sinüs cerrahisi sonrası submukozal trombositten zengin plazma (TZP, Platelet Rich Plasma- PRP) enjeksiyonunun yara iyileşmesi üzerine etkilerini araştırmak.

Gereç ve yöntem: 24 adet Yeni Zelanda beyaz tavşanında 32 adet burun kullanılarak sayıları 8'li 4 grup oluşturuldu. 3 gruba endonazal cerrahi uygulama yapıldı. Endoskopik olarak ventral konka mukozalarında 3 mm'lik punch forseps ile hasar oluşturuldu. Birinci gruba cerrahi sonrası submukozal PRP (PRP grubu), ikinci gruba submukozal serum fizyolojik (SF) enjekte edildi (SF grubu), üçüncü gruba herhangi bir enjeksiyon yapılmadı (hasarlı kontrol grubu). Dördüncü gruba ise herhangi bir cerrahi uygulanmadı ve normal kontrol grubu olarak tayin edildi. Cerrahi uygulamadan 14 gün sonra denekler sakrifiye edildi ve toplam 4 grubun mukozalarında histopatolojik inceleme ve yaş dokuda hidrokspirolin ölçümleri yapıldı.

Bulgular: Epitelyal kalınlık, enflamatuar hücre sayısı, siliyer hücre sayısı ve kollajen yoğunluğu parametreleri ve yaş dokuda hidrokspirolin ölçümleri; PRP grubunda, SF grubu ve hasarlı kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı. Goblet hücre sayımı tüm gruplarda normal kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde artmış idi. Subepitelyal fibrozis açısından ise gruplar arası anlamlı fark saptanmadı.

Tartışma ve Sonuç: Literatürde yara iyileşmesi üzerine olumlu etkileri insan ve hayvan çalışmalarıyla gösterilmiş olan PRP'nin, bu çalışma ile nazal mukozada da iyileşme üzerine pozitif etkileri olduğu görülmüştür. Çalışmamız PRP'nin hasarlanmış nazal mukoza üzerinde antienflamatuar özelliği olduğunu, epitelyal bütünlük ve siliyer fonksiyonların korunmasında, kollajen yoğunluğunu azaltarak sineşi oluşumunun azaltılmasında etkili olduğunu göstermektedir. PRP'nin endonazal cerrahi girişimlerden sonra submukozal enjeksiyonunun nazal fizyolojinin korunması açısından etkili bir uygulama olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Endoskopik sinüs cerrahisi, trombositten zengin plazma, yara iyileşmesi.

ABSTRACT

Purpose: To investigate the effects of submucosal platelet-rich plasma (PRP) injection on nasal mucosal wound healing after endoscopic sinus surgery.

Materials and Methods: 32 noses of 24 New Zealand white rabbits were divided into four groups, each group had 8 noses. In the first three groups, damage was created by punch forceps on ventral turbinate mucosa. Submucosal PRP was injected (PRP group, n=8) at the damaged mucosa in the first group, where %0,9 saline was injected (saline group, n=8) in the second group and no injection in the third one (damaged control group, n=8). No surgical operation was performed in the fourth group (normal control group, n=8). Subjects have been sacrificed 14 days after surgery; histopathological examination and hydroxyproline measurements were performed on the mucosa of 4 groups.

Results: Epithelial thickness, inflammatory cell count, ciliary cell count, collagen density parameters and hydroxyproline levels were found significantly lower in the PRP group than both the saline group and the damaged control group. Goblet cell count was significantly increased in all groups compared to normal control group. There were no statistically significant difference of subepithelial fibrosis between all groups.

Conclusions: There are many clinical and experimental studies which shows positive effects of PRP on wound healing in the literature. We have seen the positive effects in the nasal mucosa. According to our results, PRP injection at the damaged nasal mucosa; has been shown to be effective in preserving epithelial integrity and ciliary functions, reducing the formation of synechia by decreasing collagen density. It is shown that submucosal injection of PRP after endonasal surgical procedures is an effective application for maintaining nasal physiology.

Keywords: Endoscopic sinus surgery, platelet rich plasma, wound healing.

İÇİNDEKİLER

ÖZGEÇMİŞ	III
ÖZET.....	V
ABSTRACT.....	VI
KISALTMALAR	IX
TABLO, ŞEKİL ve RESİMLER.....	XI
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.Burun ve Paranasal Sinüs Embriyolojisi.....	3
2.2.Burun ve Paranasal Sinüslerin Anatomisi.....	4
2.3 Burun ve Paranasal Sinüslerin Fizyolojisi	10
2.3.1. Paranasal Sinüslerin Ventilasyonu.....	10
2.3.2. Paranasal Sinüslerde Mukus Üretimi ve Mukosiliyer Transport.....	10
2.4. Burun ve Paranasal Bölge Histolojisi.....	12
2.5. Tavşan Burun Anatomisi.....	13
2.6. Fonksiyonel Endoskopik Sinüs Cerahisi.....	15
2.7. Nazal ve Paranasal Sinüs Mukozasında Yara İyileşmesi.....	16
2.7.1. Yara İyileşmesinde Görevli Büyüme Faktörleri	16
2.7.2. Yara İyileşmesinin Fazları	17
2.8. Kötü Yara İyileşmesi Sonuçları	20
2.9. Trombositten Zengin Plazma	21
2.9.1 Platelet Fizyolojisi ve PRP Etki Mekanizması	21
2.9.2 PRP Hazırlanması	22
2.9.3. PRP Kullanım Alanları	24
2.10. Hidroksipirolin ve Yaş Dokuda Ölçümü.....	25

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
3.1. Deney Hayvanları ve Çalışma Düzeni.....	26
3.2. PRP Hazırlanması.....	30
3.2. Histopatolojik İnceleme	31
3.4. Dokuda Hidroksipirolin Düzeylerinin Ölçümü.....	34
3.5. İstatistiksel Analiz	35
4. BULGULAR.....	36
4.1. Histopatolojik Bulgular	36
4.1.1. Epitelyal Kalınlık	36
4.1.2. Subepitelyal Kalınlık.....	37
4.1.3. Enflamatuar Hücre Sayısı	37
4.1.4. Siliyer Hücre Sayısı	39
4.1.5. Goblet Hücre Sayısı	41
4.1.6. Kollajen Yoğunluğu.....	42
4.1.7. Subepitelyal Fibrozis.....	44
4.2. Hidroksipirolin Düzeyleri.....	45
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇLAR.....	55
7. KAYNAKLAR	56

KISALTMALAR

°C	: Santigrat derece
ATP	: Adenozin Trifosfat
cm	: Santimetre
EGF	: Epidermal Growth Factor
FESC	: Fonksiyonel Endoskopik Sinüs Cerrahisi
FGF	: Fibroblast Growth Factor
g	: Gram
HE	: Hematoksilen Eozin
HKG	: Hasarlı kontrol grubu
HPLC	: Yüksek Performans Likit Kromatografi
IGF-1	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü – 1
IL	: İnterlökinler
kg	: kilogram
mg	: miligram
ml	: mililitre
mm	: Milimetre
mM	: milimol
MÜB	: Masson Üçlü Boyama
NKG	: Normal kontrol grubu
PDGF	: Platelet-Derived Growth Factor
PNS	: Paranasal Sinüs
PRP	: Platelet Rich Plasma

PRP-G	: PRP grubu
SF	: Serum fizyolojik
SF-G	: Serum fizyolojik grubu
TGF- β	: Transforming Growth Factor β
TZP	: Trombositten Zengin Plazma
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
vWF	: Von Willebrand Faktör
μm	: Mikrometre
μM	: Mikromol

TABLO, ŞEKİL ve RESİMLER

TABLolar

Tablo 3.1: Deney Grupları.

Tablo 3.2: Morfometrik histopatolojik ölçümler.

Tablo 3.3: Kantitatif histopatolojik ölçümler.

Tablo 3.4: Semikantitatif histopatolojik ölçümler.

Tablo 4.1: Epitelyal kalınlığın gruplara göre dağılımı.

Tablo 4.2: Subepitelyal kalınlığın gruplara göre dağılımı.

Tablo 4.3: Enflamatuar hücre sayısının gruplara göre dağılımı.

Tablo 4.4: Siliyer hücre sayısının gruplara göre dağılımı.

Tablo 4.5: Goblet hücre sayısının gruplara göre dağılımı.

Tablo 4.6: Kollajen yoğunluğunun gruplara göre dağılımı.

Tablo 4.7: Subepitelyal fibrozisin gruplara göre dağılımı.

Tablo 4.8: Gruplara göre hidrokspirolin düzeyleri.

ŐEKİLLER

Şekil 2.1. Damağın kapanıp nazal septum ile birleşerek oral ve nazal kavitelerin

birbirinden ayrıldığını gösteren Şematik görüntü.

Şekil 2.2. Lateral nazal duvar görünümü.

Şekil 2.3. Osteomeatal kompleks.

Şekil 2.4. Orta meatusun aksiyel planda görünümü.

Şekil 2.5. Havalanmasına göre sfenoid sinüs tipleri

Şekil 2.6. Nazal mukoza histolojisi.

Şekil 2.7. Tavşan lateral nazal duvarının Şematik görünümü.

Şekil 2.8. Yara iyileşmesi fazları.

Şekil 2.9. Endoskopik sinüs cerrahisi sonrası iyileşme.

Şekil 3.1. Hidroksiprolin 1000 µm standartına ait HPLC-FLD kromatogramı.

Şekil 3.2. Hidroksiprolin standardizasyon eğrisi.

Şekil 4.1. HKG' den bir numuneye ait HPLC-FLD Kromatogramı.

Şekil 4.2. SF-G' den bir numuneye ait HPLC-FLD Kromatogramı.

Şekil 4.3. PRP-G' den bir numuneye ait HPLC-FLD Kromatogramı.

RESİMLER

Resim 2.1. Sakrifiye edilmiş deneklerden birine ait sol lateral nazal duvarın medialden görünümü.

Resim 2.2. Tek santrifüj işlemi ile tam kandaki hücresel elemanların oluşturdukları katmanlar.

Resim 3.1. Endoskopik cerrahi uygulama.

Resim 3.2. Vertikal düzlemde ikiye ayrılmış maksiller kemik.

Resim 3.3. SF grubundan bir deneğe ait sağ ve sol ventral konkalar.

Resim 3.4. Tavşanın santral kulak arterinden kan alma görüntüsü.

Resim 3.5. PRP elde etmek için yapılan santrifüj işlemi.

Resim 3.6. Cerrahi uygulanan ve uygulanmayan deneklere ait histopatolojik görüntü.

Resim 4.1. Epitelyal ve subepitelyal kalınlık ölçümleri.

Resim 4.2. Enflamatuar hücre sayımı.

Resim 4.3. Deneklere ait siliyer hücre sayımları.

Resim 4.4. Goblet hücre sayımı.

Resim 4.5. Kollajen yoğunluğu ölçümleri.

Resim 4.6. Subepitelyal fibrozis ölçümleri

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Paranasal sinüsler (PNS) veya komşu organlar ile ilgili cerrahi tedavi gerektiren hastalıklar için günümüze kadar pek çok cerrahi teknik tanımlanmıştır. Son yıllarda en yaygın olarak kullanılan prosedür fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisidir (FESC). FESC başta kronik rinosinüzit olmak üzere, PNS bölge tümörleri, beyin omurilik sıvısı rinoresi ve hipofiz tümörleri gibi hastalıkların tedavisinde tercih edilmektedir (1-3). Ayrıca nazal polipozis, mukus kisti, orbital ve/veya optik sinir dekompresyonu, dakriyosistorinostomi, koanal atrezi onarımı, yabancı cisim çıkarılması, epistaksise müdahale intrakranial tümör cerrahisi gibi durumlarda da FESC ile benzer nitelikte endoskopik endonazal cerrahi girişimler uygulanmaktadır (4-6).

Endoskopik sinüs cerrahisinde başarılı sonuçlar elde edebilmek için, cerrahi prosedürün düzgün uygulanmasının yanı sıra postoperatif kaliteli yara iyileşmesinin sağlanması da son derece önemlidir. Çünkü kaliteli yara iyileşmesi sağlanamazsa cerrahi sahada sineşiler oluşmakta, buna bağlı olarak da revizyon cerrahiler gerektirebilecek kadar anatomik bozukluklar meydana gelebilmektedir (7). Bu da intraoperatif başarılı bir girişimin, postoperatif başarısızlıkla sonuçlanmasına neden olmaktadır (7).

Trombositten zengin plazma (TZP, platelet rich plasma-PRP) tam kanın santrifüj edilmesi ile elde edilen ve tam kandan yaklaşık 5 kat daha yüksek konsantrasyonda platelet içeren plazma komponentidir. Bu konsantrasyon farklı hız ve sürede santrifüj edilerek hazırlanan PRP çeşitlerine göre değişkenlik göstermektedir (8). Trombositler, primer olarak hemostazdaki rolleri ile bilinmektedir fakat trombositlerin bir diğer önemli görevi içerdikleri bir takım büyüme faktörleri, sitokinler ve diğer biyoaktif faktörler ile yara iyileşmesini başlatması ve düzenlemesidir (9). İyileşme sürecinde büyüme faktörlerinin hücre regülasyonunda, diferansiasyonda, proliferasyonda, kemotaksiste, anjiogenezde ve matris sentezinde önemli etkileri bulunmaktadır (9, 10).

PRP, sahip olduğu yüksek trombosit konsantrasyonu nedeniyle zengin bir büyüme faktörü içeriğine sahiptir, bu nedenle yara iyileşmesi üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. Bu özelliğinden faydalanılarak PRP, dermatoloji, kozmetik, diş

hekimliği, spor hekimliği, oftalmoloji, üroloji, deri ülserleri ve maksillofasiyal cerrahi gibi alanlarda sıkça kullanılmaktadır (11).

PRP hazırlandıktan sonra sıvı haldedir ve enjekte edilebilir formdadır. Bununla birlikte dokuya uygulama öncesi kalsiyum ile aktive edilerek enjekte edilemeyen viskoz bir forma da dönüştürülebilir. Tüm PRP çeşitleri uygulama alanı ve şekline göre değişik formlarda kullanılabilirler (12).

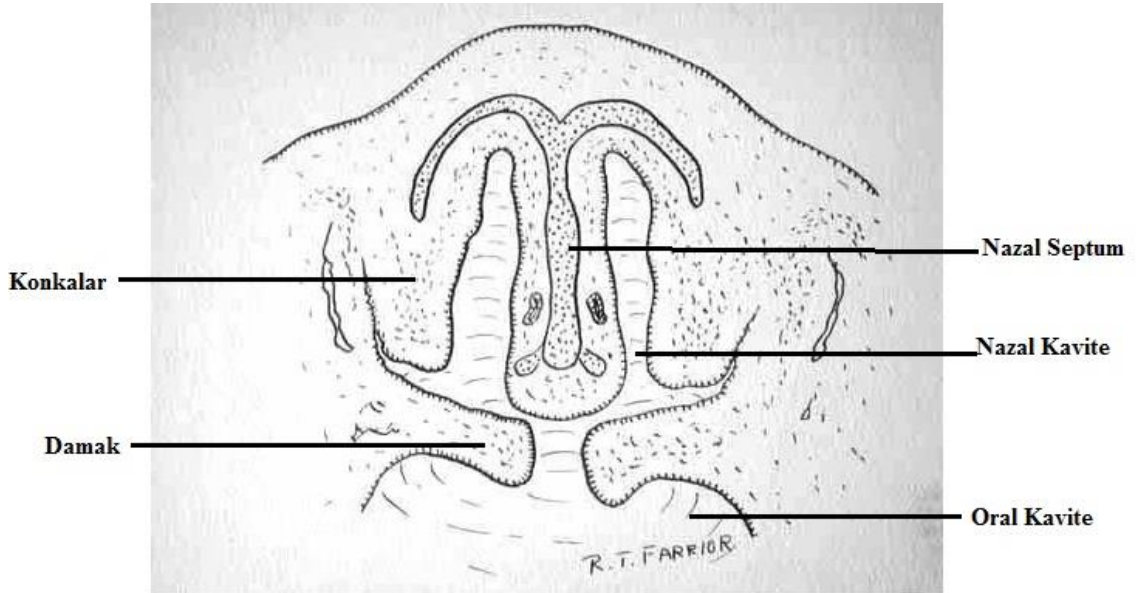
Bu bilgiler ışığında, sıvı formdaki PRP'nin submukozal uygulanmasının yara iyileşmesi üzerine olumlu etkisi olabileceği hipotezinden yola çıkarak, tavşanlarda deneysel olarak oluşturulan endoskopik sinüs cerrahisi modellerinde hasarlı bölgeye PRP'yi submukozal enjekte edip iyileşme üzerine etkilerini araştırdık.



2.GENEL BİLGİLER

2.1.Burun ve Paranasal Sinüs Embriyolojisi

Dördüncü ve sekizinci gebelik haftaları arasında frontonazal ve maksiller çukıntuların birleşmesiyle iki nazal kavite oluşmaktadır. Altıncı haftada, mezenkimden temel lateral nazal duvar gelişmektedir. Yedinci haftada bu lateral nazal duvar üzerinde konkaları oluşturmak üzere üç aksiyel yarık ortaya çıkar (13). Üçüncü ayda orta meatusa uyan bölgede infundibulum küçük bir girinti şeklinde ortaya çıkar. İnfundibulumun önünde unsinat çukıntı, arkasında ise etmoid bulla belirginleşmektedir (14). Onuncu haftada infundibulumun laterale doğru keseleşmesiyle maksiller sinüs gelişmektedir. On dördüncü haftada orta meatusun üst tarafından küçük keseleşmeler ile anterior etmoid hücreler, superior meatusun tabanından da aynı şekilde keseleşmeler ile posterior etmoid hücreler gelişmektedir (13). Otuz altıncı haftada lateral nazal duvar tam anlamıyla gelişmiştir. Etmoid sinüsler büyüyüp komşu kemikleri pnömatisize ettikçe, yeni gelişen sinüsler içinde buldukları kemiklere göre isimlendirilirler. Frontal kemikte boşluk oluşturan ön etmoid hücreler frontal sinüsü oluştururlar. Sfenoid sinüs ise sfenoetmoid bölgede bir girinti şeklindedir (Şekil 2.1) (14).



Şekil 2.1. Damağın kapanıp nazal septum ile birleşerek oral ve nazal kaviteyi birbirinden ayırdığını gösteren şematik görüntü.

Sinüsler arasında ilk olarak etmoid sinüsler tam olarak gelişirken, bunu maksiller, sfenoid ve frontal sinüsler izlemektedir. On iki yaşına kadar etmoid hücreler neredeyse yetişkin ölçülerine ulaşmıştır. Doğumda maksiller sinüsün hacmi 6-8 cm³'tür. Doğumdan sonra maksiller sinüs her yıl dikey ekseninde 2 mm, ön arka ekseninde 3 mm büyümektedir. Maksiller sinüsün iki hızlı büyüme evresi vardır. İlki 3 yaşında, ikincisi ise 7-12 yaşları arasındadır. Sfenoetmoid bölgede bir girinti şeklinde olan sfenoid sinüs 3 yaşına kadar hiç büyüme göstermezken, 7 yaşındaki hızlı büyüme döneminin ardından, yetişkin oluncaya kadar büyümeye devam etmektedir. Frontal sinüsün büyümesi 7 yaşında başlayıp, 20 yaşına kadar devam etmektedir (14).

2.2.Burun ve Paranasal Sinüslerin Anatomisi

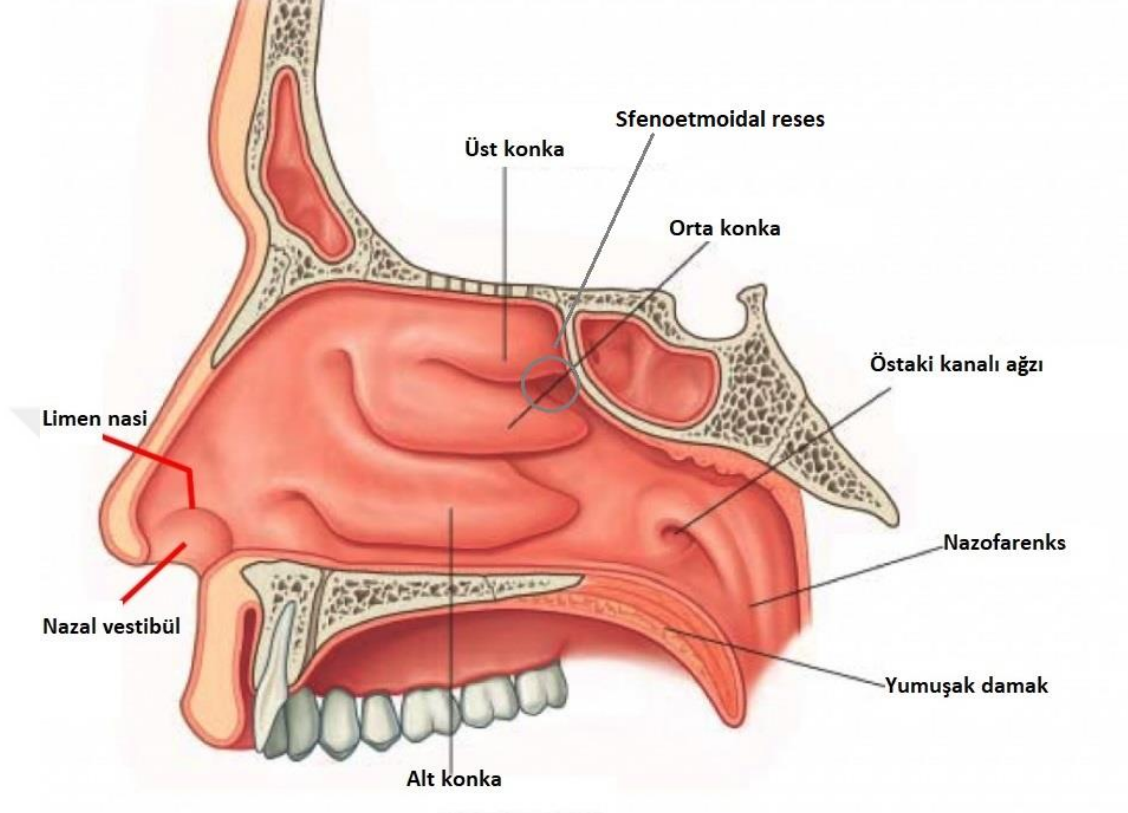
Girişim yapılacak cerrahi sahanın anatomisi varyasyonlarıyla birlikte biliniyor olması cerrahinin başarısını etkileyen en önemli faktörlerden biridir. Terminolojik karışıklıkları gidermek nedeniyle Anatomik Terminoloji Grubu 1995 yılında ilk olarak Sinüs Hastalıkları Uluslararası Konferansı'nda ortak bir terminoloji sistemi oluşturmuşlardır (15).

Lateral Nazal Duvar: Nazal anatomisinin fonksiyonel açıdan önemli öğelerinden birisidir. Oldukça karışık ve bireyler arasında farklılık gösteren bir yapıya sahip olan lateral nazal duvarın anatomisinin iyi bilinmesi, endoskopik sinüs cerrahisinin güvenliği için önemli bir koşuldur (16).

Maksilla, etmoid, palatin, sfenoid, lakrimal, nazal ve inferior konka kemikleri lateral nazal duvarın osseöz kısmını oluşturmaktadırlar. Bu osseöz lateral duvarda nazal kaviteye doğru çıkıntı yapan respiratuar mukozayla örtülü üç bazen de dört adet kemik çıkıntı (*konka*) mevcuttur. Konkaların altında da *meatus* adı verilen boşluklar yer almaktadır (Şekil 2.2). Superior ve orta konkalar etmoid kemiğin uzantılarıdır. İnférieur konka başlı başına ayrı bir kemik yapısıdır. Bazen bu üç konkaya ek olarak nadiren *konka nasalis suprema* adı verilen dördüncü bir konkaya da rastlanılabilmektedir (16).

Superior Konka ve Meatus: Etmoid kemiğin nazal kaviteye doğru bir uzantısı olup, lamina kribrosaya tutunmaktadır. Genellikle orta konkaların orta

hizasından başlar ve arka kısımda onlarla birlikte devamlılık gösterir. Üst konkanın arka-üstünde kalan alana sfenoetmoid reses denir ve buraya sfenoid sinüs ve posterior etmoid hücreler açılmaktadır (Şekil 2.2) (16).



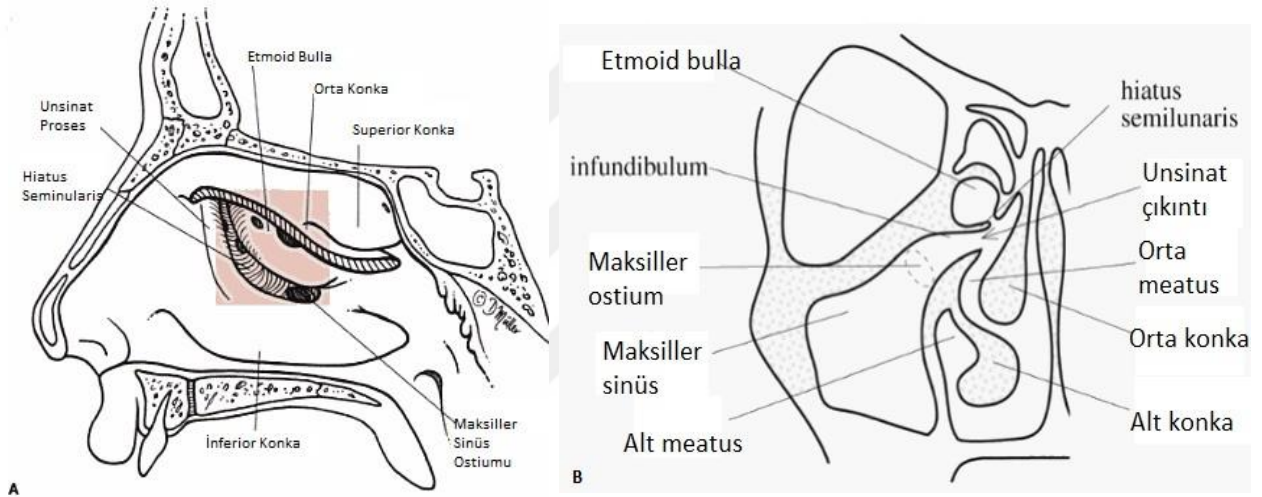
Şekil 2.2. Lateral nazal duvar görünümü.

İnferior Konka ve Meatus: İnförior konka etmoid kemikten ayrı bir kemik yapı olup, anteriorda maksillanın osseoz çıkıntısına tutunmaktadır. İnförior meatusa nazolakrimal kanal açılmaktadır ve bu açıklık normalde meatusun tavanında olmakla birlikte bazen meatusun orta noktasına kadar uzanabilmektedir (16).

Orta Konka: Nazal kavite içinde önemli cerrahi oryantasyon noktalarından birisidir. Kafa tabanı ve lateral nazal duvara tutunmaktadır. Anterior kısmında yer alan superior bağlantısı frontal resesin medial sınırını oluşturmaktadır. Orta konkanın anterior 1/3'lük kısmı sagittal düzlemde yer almakta ve lamina kribrosanın lateral lamellasına yapışmaktadır. Orta konkanın üst yapışma yeri arkaya doğru ilerlerken laterale doğru kıvrılarak, lamina papriseaya yapışmaktadır. Orta konkanın orta 1/3'lük kısmını *bazal (ground) lamella* denilen ve ön-arka etmoidler arasındaki sınırı belirleyen yapı oluşturmaktadır. Orta konkanın arka 1/3'lük kısmı ise horizontal

düzlemde yer almakta ve lamina papriseaya tutunmaktadır (17).

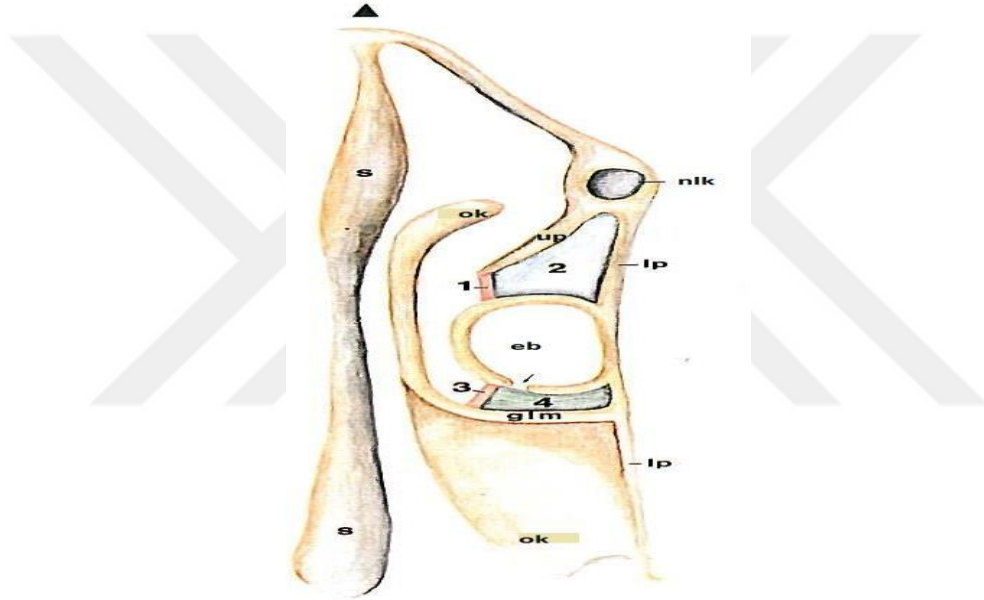
Osteomeatal Kompleks: Bu oluşum, belirli bir anatomik yapının adı olmayıp, birkaç adet orta meatus oluşumunu ortak olarak ifade etmekte kullanılmaktadır (18). Osteomeatal kompleks; orta konkanın superomedialine uzanan ve frontal sinüs ostiumu, frontal reses, maksiller sinüs ostiumu, infundibulum, unsinat proses, hiatus seminularis, etmoid bulla, orta konka ve orta meatus gibi yapıların birlikte oluşturdukları fonksiyonel bir bölgedir (Şekil 2.3) (18-20). Maksiller sinüs, frontal sinüs ve ön etmoid hücreler bu alana drene olmaktadır (20).



Şekil 2.3. Osteomeatal kompleks (A: Osteomeatal kompleksin orta konka uzaklaştırıldıktan sonraki lateral görünümü, B. Osteomeatal kompleksin koronal planda görünümü).

Unsinat Proses: İnce orak şeklinde bir kemik çıkıntı olan unsinat proses, anterosuperiorda lateral nazal duvara tutunmaktadır. Konveks anterior kenarı, lateral nazal duvarla olan temasını yitirmeden superiorda lakrimal kemiğe doğru uzanım göstermektedir. Posteroinferiorda ise bulla etmoidalisin anterior yüzüne paralel olarak konumlanan konkav şekle sahip serbest ucu mevcuttur (17). Unsinat proses, maksiller sinüsün direkt olarak inspiyum havası ile temas etmesini önlemekte ve mukosilyer aktivitede rol oynamaktadır (14). Superiordaki bağlantı yeri değişiklik gösterebilmekte; % 50 oranında lamina papriseaya, % 25 oranında etmoid çatıya, % 25 oranında ise orta konkaya tutunmaktadır (14).

Etmoid İfundibulum: Unsinat prosesin lateral yüzü ile bulla etmoidalisin anterior yüzü arasında kalan, medialde unsinat proses, lateralde lamina paprisea tarafından sınırlandırılan bir boşluktur (17). Posterior yüzünü, bulla etmoidalisin anterior yüzü, anterior kenarını ise unsinat prosesin lateral nazal duvara yapıştığı yer oluşturmaktadır (Şekil 2.4) (21). Unsinat prosesin konkav serbest kenarı ile etmoid bullanın anterior duvarı arasında kalan iki boyutlu alan *hiatus seminularis inferior* adını almakta ve infundibulum buradan orta meatusa açılmaktadır (17). Etmoid infundibulumun inferolateralinde, unsinat prosesin 1/3 inferior kısmına denk gelen bölgede maksiller sinüs doğal ostiumu bulunmaktadır (21).



Şekil 2.4. Orta meatusun aksiyel planda görünümü (siyah ok: nazal tip, s: nazal septum, ok: orta konka, nlk: nazolakrimal kanal, lp: lamina paprisea, up: unsinat proses, glm: ground lamella, 1: hiatus seminularis inferior, 2: etmoid infundibulum, 3: hiatus seminularis superior, 4: sinüs lateralis).

Etmoid Sinüs: Ön ve arka etmoid hücrelerden oluşmaktadır. Ön ve arka etmoid hücreler arasındaki sınırı *bazal (ground) lamella* oluşturmaktadır. Bazal lamella anterior etmoid hücrelerdeki hastalığın posterior hücrelere geçmemesi için bariyer görevi görmektedir ve cerrahi olarak önemli bir oryantasyon noktasıdır (21). Ön etmoid hücreler orta meatusa, arka etmoid hücreler ise superior meatusa drene olmaktadır (17).

Ön etmoid hücrelerin en öndeki hücre grubunu, sayıları 0-4 arasında değişen *frontal reses grubu hücreler* oluşturmaktadır. Bu hücreler etmoid hücrelerin frontal kemiğe doğru büyümeleri sonucunda ortaya çıkmaktadırlar. Bu hücreler orbita üst duvarında pnömatizasyona neden olurlarsa *supraorbital etmoid hücreler* olarak adlandırılmaktadırlar (14).

Frontal reses hücre grubunun arkasında yer alan hücre grubunu, sayıları 1-7 arasında değişen *infundibuler hücreler* oluşturmaktadır. Bu hücreler orta konka önünde burun lateral duvarında yerleşmektedirler. Bu hücrelerden lakrimal kemiği pnömatize edenler, *agger nasi hücreleri* olarak bilinmekte ve popülasyonun çoğunda bulunmaktadır (14).

İfundibuler hücre grubunun arkasında sayıları 1-6 arasında değişen *bulla hücreler* denilen ve en büyüğü etmoid bulla olan ön etmoid hücreler yer almaktadır. Bu grup hücreler arasında orbita inferomedial bölgesinin pnömatizasyonu ile ortaya çıkan ve bazen maksiller sinüs drenajını bozan hücrelere *haller hücreleri* denilmektedir (14).

Ön etmoid hücrelerin arkasında arka etmoid hücreler yer almaktadır. Bu hücrelerin sayıları 1-7 arasında değişmekte ve üst meatusa drene olmaktadır. Bu grup hücreler sfenoid kemikte de pnömatizasyona neden olabilmektedirler. Bu şekilde sfenoid sinüs lateral ve superiorundan gelişerek optik siniri hem üstten hem de alttan kuşatan hücrelere *onodi hücreleri* denilmektedir (14).

Bulla Etmoidalis: Lamina papriseanın medialinde ona yapışık olarak duran, bulla lamellasının pnömatizasyonu ile oluşan, ön etmoid hücrelerin en büyüğü ve en az değişkenlik gösterenidir (17). Bulla etmoidalisin anterior ve inferior duvarları lateralde lamina papriseaya, inferior duvarı posteriorde bazal lamellaya tutunmaktadır (21). Posterior duvarını çoğunlukla bazal lamella oluşturmaktadır. Medial ve inferior duvarları orta meatusla komşudur (21). Anterior duvarı ise genellikle superiorde kafa tabanına tutunmakta ve bu bölge *fovea etmoidalis anterior* olarak isimlendirilmektedir (21, 22). Etmoid sinüslerin tavanını oluşturan fovea etmoidalis, kribriform bölgenin 2-3 mm daha superiorunda yerleşmektedir. Fovea etmoidalis ile kribriform laminayı birbirinden ayıran sınırı, orta konkanın kafa tabanına tutunma yeri oluşturmaktadır (21).

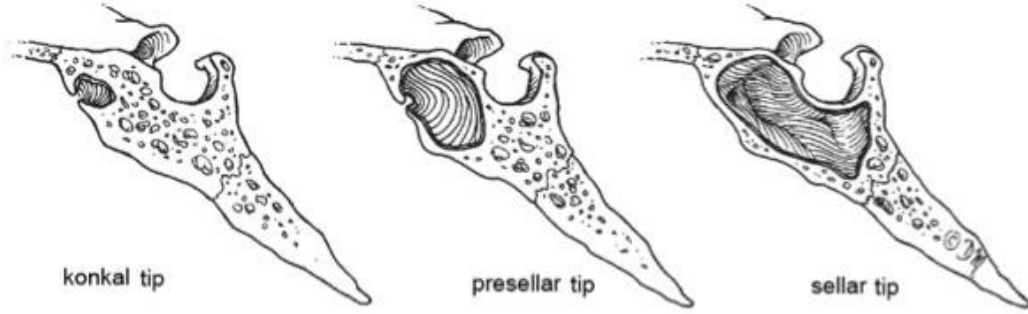
Frontal Sinüs: Frontal kemiğin vertikal parçası içinde piramit şeklinde genişlemiş hava hücreleridir (17). Ön etmoid hücreler arasındaki frontal reses hücre grubundan gelişmektedir. Frontal sinüs sıklıkla inkomplet septalar tarafından bölümlere ayrılmaktadır. Genel popülasyonun yaklaşık %5'inde frontal sinüsün hiç mevcut olmadığı ya da etmoid sinüs hücresi olarak kaldığı tespit edilmiştir.

Frontal sinüs frontal reses aracılığıyla orta meatusa açılmaktadır (17). Unsinat prosesin üst ucunun sonlanma yeri frontal resesin şekillenmesinde etkilidir. Unsinat proses lateralde lamina papriseada sonlanıyorsa, frontal resesin lateral ve kısmen inferior duvarını oluşturmakta ve frontal reses doğrudan orta meatusa açılmaktadır. Unsinat proses üst ucu orta konka lateral yüzünde veya kafa tabanında sonlanıyorsa, bu kez frontal resesin medial duvarını oluşturmakta ve frontal reses infundibulum aracılığıyla orta meatusa açılmaktadır (17).

Maksiler Sinüs: PNS'lerin en büyüğüdür. Yukarıda orbita tabanı, inferiorda sert damak ve alveoller, lateralde zigomatik çıkıntı, arkada pterigopalatin ve infratemporal fossadan ayıran kemik tabaka, medialde alt konka, unsinat proses ve fontaneler tarafından sınırlandırılmıştır (23). Maksiller sinüs, maksilla medial yüzünün posterosuperiorunda bulunan ve maksiller hiatus denen düzensiz bir açıklık yoluyla drene olmaktadır. Maksiller hiatus, yukarıda lakrimal kemik ve unsinat proses, aşağıda alt konkanın maksiler çıkıntısı ve arkada palatin kemiğin perpendiküler laminası ile sınırlandırılmaktadır. Maksiller hiatusun ön tarafında, inferior nazal konka kemiğinin yapıştığı konkal krest yer almakta, bu kemikler maksiller sinüs hiatusunu, orta meatusa açılan iki fontanel haline getirmektedir. Anterior fontanel sinüs ostiumunu içermektedir. Posterior fontanel ise periost ve mukoza ile kapanmış durumdadır (23). Sinüs ostiumu, sinüs tavanına yakın yerleşimlidir, bu nedenle cerrahi sırasında orbital penetrasyondan kaçınmaya dikkat edilmelidir. Maksiller sinüs ostiumu etmoid infundibulumun seyri boyunca herhangi bir noktada bulunabilmektedir (24).

Sfenoid Sinüs: Posterior etmoid hücrelerin sfenoid kemik gövdesine ilerlemesi ile oluşmaktadır. Ön duvarının üst kısmında yer alan ostiumu ile sfenoetmoid resese açılmaktadır. Lateralinde karotis arter, kavernoöz sinüs, 3, 4, 5 ve 6. kranial sinirler, superiorunda optik sinir ve hipofiz bezi, posteriorunda ise pons bulunmaktadır (23).

Sfenoid sinüsün sellar, presellar ve konkal olmak üzere 3 tip havalanma derecesi görülmektedir (17). Bunların da %90'dan fazlası sellar tipte olup geri kalan %10' yakını presellar tiptedir. Konkal tip rudimenter havalanma oldukça nadir görülmektedir (25).



Şekil 2.5. Havalanmasına göre sfenoid sinüs tipleri

2.3 Burun ve Paranasal Sinüslerin Fizyolojisi

2.3.1. Paranasal Sinüslerin Ventilasyonu

İnspirasyon ve ekspirasyon döngüsü sırasında nazal kavite ile PNS'ler arasında basınç farkı oluşmaktadır. İnspirasyon sonu ve ekspirasyonun başında nazal pasajda oluşan pozitif basınç nedeniyle sinüslerin içine hava girmektedir. Ekspirasyon sonu, inspirasyon başında ise nazal pasajda oluşan negatif basınç ile sinüslerden nazal kaviteye doğru hava çıkışı olmaktadır (26). Endonazal basınç farklılıklarının sinüslerin havalanması üzerindeki etkisi %10'dur. Sinüslerin havalanmasının %90'ı ise sinüs ostiumlarından pasif gaz difüzyonu ile olmaktadır (26, 27). Ekspirasyon başlangıcında maksiller sinüs pCO₂'si yüksek, alveollerde ısıtılmış ve filtre edilmiş hava ile ventile olmaktadır. Bu nedenle sinüslerin içindeki pO₂ nazal kaviteye göre daha düşüktür. Eğer sinüs ostiumları tıkanacak olursa bu pO₂ değeri daha fazla düşecektir. Bu ortamda kan akımı da bozulursa siliyer aktivite azalacak ve sekresyonlar atılamayacaktır (26, 27).

2.3.2. Paranasal Sinüslerde Mukus Üretimi ve Mukosiliyer Transport

Mukus örtüsü: Mukosiliyer mekanizmanın en önemli parçası nazal mukozanın tamamını sürekli olarak kaplayan ve ortalama 12-15µm kalınlığındaki

mukus örtüsüdür. Mukusun yaklaşık %95'ini su, %1-2'sini inorganik tuzlar, %2,5-3'ünü glikoproteinler oluşturmaktadır (28). Mukusun solunum havası ve epitelle temas eden kısımları arasında viskozite farkı vardır. Yüzeyde daha visköz, elastik ve yapışkan bir tabaka bulunmakta ve *jel tabakası* adını almaktadır. Epitelle temas eden kısım ise silyaların toparlanma hareketine olanak sağlayacak şekilde daha suludur ve *sol tabakası* adını almaktadır (27, 28). Mukus tabakası goblet hücreleri, submukozal bezler ve epitel hücreleri tarafından oluşturulmaktadır (27).

Burun girişindeki kıllar tarafından tutulamayan küçük boyuttaki partiküller, inspirasyon havasının türbülans olması ve hava akım hızının ve yönünün nazal kavite anatomisine bağlı olarak değişmesi sayesinde mukus örtüsünün jel kısmına yapışmaktadırlar. 3-5 µm çapındaki partiküllerin %70-80'i, 2 µm çapındaki partiküllerin %60'ı nazal kavitede tutulabilmektedir. 1 µm'den daha küçük partiküllerin hemen hemen tamamı burun engelini aşmaktadır. Virüs ve bakteri içeren damlacık grupları 5-6 µm'den büyüktür ve mukus tarafından tutulmaktadır (27-29).

Silyer hareket: PNS'ler ve nazal kaviteyi örten epitel; yalancı çok katlı silyalı silindirik epitelidir. Epiteli oluşturan hücreler; silyalı silindirik, silyasız silindirik, goblet ve bazal hücrelerdir. Silyalı silindirik hücreler diğer hücelere göre daha fazla bulunmaktadırlar (28). Mukosilyer transportu gerçekleştiren, silyalı silindirik hücrelerin silyalarıdır. Bu silyalar içerisinde mikrotübüllerde ATP enzimatik olarak yıkılmakta ve enerji açığa çıkmaktadır. Oluşan enerji sayesinde silyalar *longitudinal (metakron)* ve *transvers (senkron)* olmak üzere 2 fazda hareketlerini tamamlamaktadırlar. Hızlı ve itici olan longitudinal fazda, mukusun jel tabası ve içindeki partiküller ileriye doğru hızlıca atılmaktadır. Geriye dönüş fazı olan transvers faz ise yavaştır (24, 27, 29).

Mukosilyer transport: Maksiller sinüste mukosilyer transport sinüs tabanından başlamakta ve tüm duvarlardan doğal ostiuma doğru ilerlemektedir. Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte maksiller sinüsün bazı bölümlerinde, mukus doğal ostiuma farklı hızla gelmektedir (24, 30). Etmoid sinüslerdeki mukus her bir hücrenin ostiumuna doğru hareket etmektedir. Frontal sinüs içinde mukus önce medial duvardan yukarı doğru hareket etmekte, sinüs tavanına ulaştığında laterale, lateral duvardan sinüs tabanına gelen mukus, mediale yönelerek sinüs ostiumuna

ilerlemektedir. Sfenoid sinüste ise mukus doğrudan ostiuma taşınmakta, ostiumu geçen mukus sfenoetmoid resese boşalmaktadır (24, 30).

Nazal kavite lateral duvarının ön kısmındaki mukusun bir kısmının öne doğru hareketi söz konusudur. Bu mukus tabakası daha sonra alt konka medial duvarı ve burun tabanından geriye doğru ilerlemekte ve meatuslara hiç girmemektedir. Lateral duvardaki mukusun diğer bölümü orta ve alt meatustan geçerek geriye gitmektedir. Orta meatusta maksiler, etmoid ve frontal sinüslerden gelen mukus ile birleşip geriye ve aşağıya doğru seyreden mukus, üstaki ağzının ön ve alt kısmından geçerek nazofarenkse ulaşmaktadır. Sfenoid reseste toplanan mukus ise üstaki ağzının üst ve arkasından geçerek nazofarenkse ulaşmaktadır (24, 30).

2.4. Burun ve Paranasal Bölge Histolojisi

Nazal kavite ve PNS mukozasını 4 temel hücre grubu oluşturmaktadır. Bunlar; silyalı silindirik hücreler, silyasız silindirik hücreler, bazal hücreler, goblet hücreleridir (Şekil 2.5) (31).

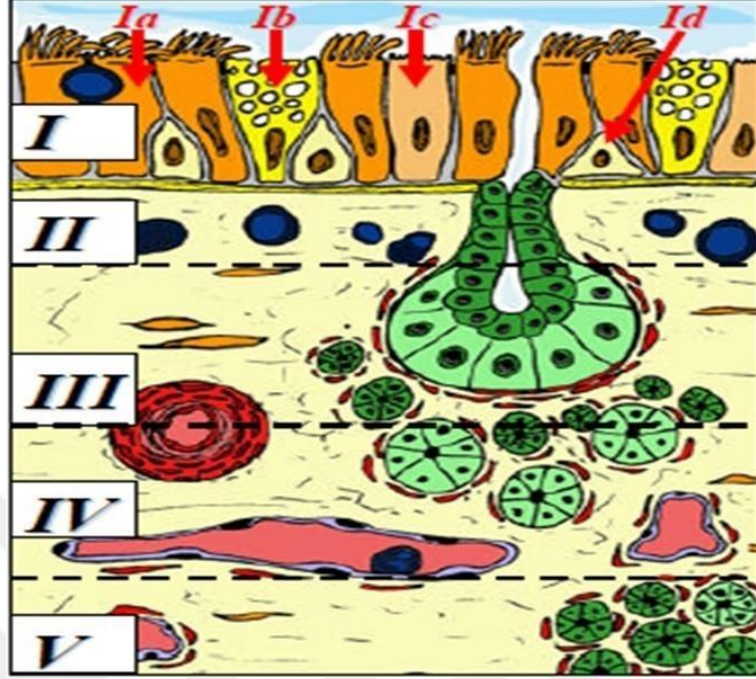
Silyalı silindirik epitel hücreleri: Her bir hücrede ortalama 300-400 mikrovillus, 50-200 silya vardır. Silyalarının ana fonksiyonu mukusu dalga hareketleri ile nazofarenkse taşımaktır. Her bir silyanın hareketinden çok, tüm silyaların koordine hareketi önemlidir. Bu koordine hareketler sinirsel uyarımdan bağımsızdır ancak nasıl olduğu tam olarak bilinmemektedir (28).

Silyasız silindirik epitel hücreleri: Bu hücrelerde 300-400 mikrovillus bulunur ancak silya yoktur. Silyasız hücreler çok sayıda mitokondri ve agranüler endoplazmik retikulum içermeleri nedeniyle yüksek metabolik aktiviteye sahiptirler. Mikrovillusların epitel hücrenin yüzey alanını artırarak mukozadaki sıvı dengesini koruduğu düşünülmektedir. Aynı zamanda normal mukosilyer transport için gerekli olan sulu perisilyer sıvının sağlanmasına yardımcı oldukları düşünülmektedir (28).

Goblet hücreleri; Ürettikleri kompleks karbonhidratlardan zengin bir salgı ile mukusun visköz jel tabakasını oluşturmaktadırlar. Goblet hücreleri doğrudan uyarılma ile salgı yapmaktadırlar. Yüksek bir metabolik aktivitenin göstergesi olarak sitoplazmanın büyük bir bölümünü iyi gelişmiş golgi cisimciği, granüler tipte endoplazmik retikulum ve mitokondri oluşturmaktadır (28).

Bazal hücreler; Gerektiğinde diğer hücrelerin yerine geçebilecek zayıf

diferansiyon gösteren bir kök hücre formudur (28).



Şekil 2.6. Nazal mukoza histolojisi: I- Epitel (Ia: silyalı hücre, Ib: goblet hücresi, Ic: silyasız hücre, Id: bazal hücre), II- İnflamatuar hücre tabakası (plazma hücresi, lenfosit, eozinofil), III- Yüzeysel glandüler tabaka, IV- Vasküler tabaka, V- Derin glandüler tabaka.

Lamina Propria: İki serömüköz glandüler tabaka içermektedir. Epitel altında yüzeysel glandüler tabaka ve vasküler tabaka altında da derin glandüler tabaka yer almaktadır. Bazal membranın hemen altında plazma ve lenfositleri içeren lenfoid tabaka yer almaktadır. İyileşme sürecinde nazal mukozanın ekstrasellüler matriksi, büyüme faktörleri ve onların reseptör ekspresyonlarından direkt olarak etkilenmektedir (28).

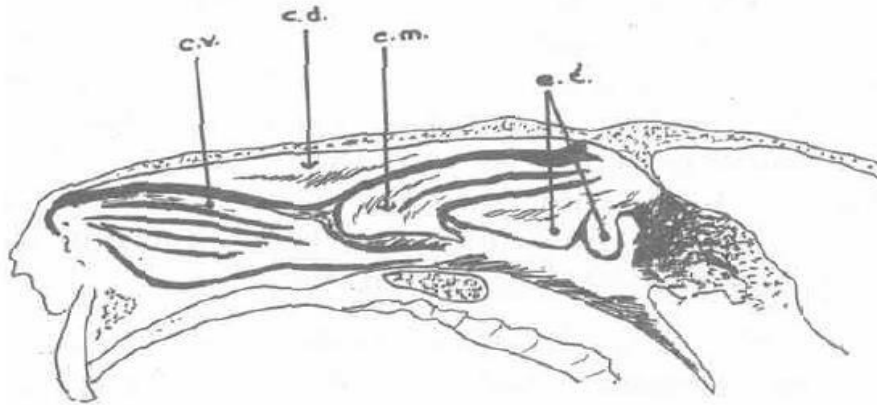
2.5. Tavşan Burun Anatomisi

Nazal ve PNS hastalıklarında deneysel çalışmaların insanlar üzerinde yapılması etik olarak mümkün değildir. Bu bölgelerin cerrahi travma ve rejenerasyon paterni ile ilgili çalışmalarının büyük bir kısmı hayvanlar üzerinde yapılmaktadır. Bu amaçla en sık tavşan maksiller sinüs modeli kullanılmaktadır (32-35).

Tavşanlarda nazal kavite; maksilla, premaksilla ve çatıyı oluşturan bir çift

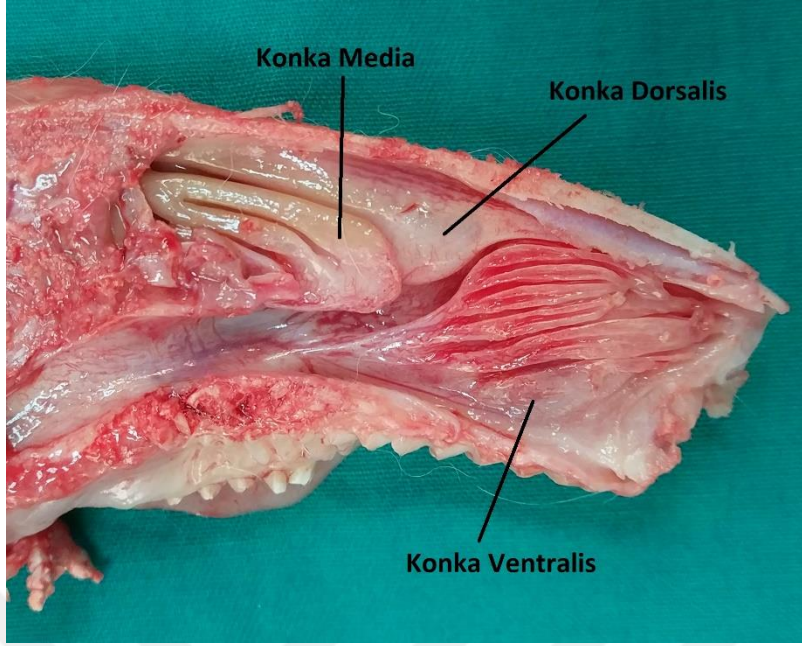
nazal kemik tarafından çevrenmektedir ve yumuşak doku tarafından kapatılan insisiv foramina dışında iki noktada açıktır. Arkada koana, önde piriform apertura açıklıkları bulunmaktadır. Sagittal planda septum nazal kaviteyi ikiye ayırmakta ve bu düzlemde arkada etmoid kemiğin küçük ve yarımay şeklindeki vertikal bir parçası olan perpendiküler plak ile devam etmektedir. Bu bölüm basikraniumu oluşturan median kemiklerin son parçasıdır (33, 36). Arkada kıkırdak nazal septumun ventral parçası vomer adı verilen vertikal kemik tarafından desteklenmektedir. Önde nazal septumun ventral sınırı, vomeronazal organa dayanmaktadır. Kıvrımlı kemikler olan türbinal kemikler nazal pasajın arka ve yan duvarından kaynaklanmaktadır. Her iki nazal fossanın lateral duvarının anterior kısmındaki ince kıvrımlı alana *maksillotürbinaller*, arka dorsaldeki geniş kıvrımlı bölümüne ise *etmotürbinaller* adı verilmektedir (Şekil 2.6) (33, 36).

Tavşan lateral nazal duvarında 4 adet konka bulunmaktadır; konka nazalis ventralis, konka nasalis media, konka nasalis dorsalis, endotürbinalia.



Şekil 2.7: Tavşan lateral nazal duvarının şematik görünümü (cv: konka nasalis ventralis, cd: konka nasalis dorsalis, cm: konka nasalis media, et: endotürbinalia).

Konka nasalis ventralis ve konka nasalis media maksillotürbinalleri, konka nasalis dorsalis ve endotürbinalia ise etmotürbinalleri oluşturmaktadır (33). Etmotürbinalleri kaplayan epitel olfaktör duyu organı olarak görev yapmaktadır. Maksillotürbinaller ise solunan havadaki partikülleri temizleyen bir filtre rolü görmektedir. Her iki yapıya birden olfaktör ve respiratör türbinaller denilmektedir (36). Resim 2.1'de çalışmamızda sakrifiye edilen deneklerden birisine ait lateral nazal duvar görülmektedir.



Resim 2.1. Sakrifiye edilmiş deneklerden birine ait sol lateral nazal duvarın medialden görünümü.

Maksiller sinüs tavşanlarda alt ve üst kompartıman olarak iki bölüme ayrılmaktadır. Bu iki bölge içinden nazolakrimal kanalın geçtiği bir septa ile ikiye bölünmektedir. Nazolakrimal kanalın seyri yukarıdan aşağıya ve dıştan içe doğrudur. Maksiller sinüs ostiumuna yakın bir bölgede ise her iki kompartıman birbiri ile ilişkilidir. Maksiller sinüs ostiumunu etmotürbinal konka yapılarının arkasından nazal kaviteye açılmaktadır. Sfenoid ve frontal sinüs yapıları tavşanlarda gelişmemiştir (33).

2.6. Fonksiyonel Endoskopik Sinüs Cerahisi

Endoskopik nazal muayene ilk olarak 1901 yılında Hirschmann tarafından yapılmıştır. Daha sonra Reichert 1902'de kist açmak ve irrigasyon için, Valentin 1903'te tuba orifislerini değerlendirmek için, Sargnon ise 1908'de yabancı cisim çıkarmak için endoskopu kullanmışlardır. 1922'de Spielberg endoskop kullanarak alt meatus yoluyla maksiller sinüs muayenesi yapmıştır. 1925'te ise Malt, Wolf firması tarafından özel olarak üretilen endoskopu kullanarak ön antral duvar ve alt meatus yoluyla maksiller sinüs muayenesi yapmış ve "sinoskopi" terimini ilk kullanan kişi olmuştur (37-39).

1950'lerin başında Harold H. Hopkins fiber optik dizaynını geliştirmiş ve 1960'ların başından itibaren ince rijit optik endoskoplar kullanılmaya başlanmıştır. Ardından Karl Storz 0, 30, 70, 90 ve 120 derece açılı endoskopları geliştirmiştir (40). 1978'de Messerklinger geliştirmekte olan endoskop sistemlerini kullanarak, resim koleksiyonu ve deneyimlerini '*Endoscopy of the Nose*' başlığı ile endoskopik tanı için geniş kabul gören ana kaynak olarak yayınlamıştır. Stammberger, Draf, Wigand ve diğer birçok klinisyen endoskopi endonazal prosedürlerde kullanmışlardır. 1985'de Kennedy ilk olarak '*fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi*' terimini kullanmıştır. Wigand ve Messerklinger aynı yıllarda endoskopik nazal cerrahi tekniklerini açıklamışlar ve endoskopik sinüs cerrahisi teknikleri bu yaklaşımlardan geliştirilmiştir (40).

2.7. Nazal ve Paranasal Sinüs Mukozasında Yara İyileşmesi

Yara iyileşmesi hemen hemen tüm fizyolojik insan fonksiyonlarını içeren kompleks bir süreçtir. İyileşme sürecindeki aksaklıklar hipertrofik skar oluşumu ve doku diferansiasyonunda bozulmaya neden olarak, doku ve organlarda normal fonksiyon kaybı ile sonuçlanmaktadır (31). Cilt ve gingiva üzerinde yara iyileşmesi ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmış olmasına karşın solunum mukozası ile ilgili sınırlı sayıda çalışma mevcuttur (41).

Yara iyileşmesi; çok sayıda sitokinler, büyüme faktörleri ve ekstrasellüler matriks proteinleri tarafından regüle edilen; koagülasyon, enflamasyon, doku formasyonu ve remodelling aşamalarını içeren organize ve iyi koordine edilmiş bir süreçtir (31).

2.7.1. Yara İyileşmesinde Görevli Büyüme Faktörleri

Hedef hücrelerin yüzey membran reseptörlerine yüksek afinite ile bağlanarak, bu hücreleri çoğalma yönünde aktive eden; hücre, doku veya kan ürünleri tarafından yapılan mediatörlerdir (41).

Transforme Edici Büyüme Faktörü Beta (Transforming growth-factor β , TGF- β): İyileşme sürecinde yer alan majör hücreler olan epitelyal hücreler,

enflamatuar hücreler ve fibroblastlardan salınmaktadır. Reepitelizasyon, immunsupresyon ve ekstrasellüler matriks depozisyon stimülasyonu üzerine inhibe edici etkisi vardır (41, 42).

Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü (Platelet-derived growth factor, PDGF): Cilt iyileşme sürecinde matriks yapımında güçlü etkileri mevcuttur. Dermal fibroblastlar, endotelial hücreler, düz kas hücreleri, nötrofiller ve makrofajlar üzerinde güçlü mitojenik ve kemotaktik etkiye sahiptir. Ayrıca kollajen sentezi ve kollajenaz aktivitesini de artırmaktadır (43).

Fibroblast Büyüme Faktörü (Fibroblast growth factor, FGF): Vasküler endotelial hücreler, fibroblastlar ve enflamatuar hücreler tarafından üretilir ve hücreler üzerinde mitojenik etkiye sahiptir (44).

Epidermal Büyüme Faktörü (Epidermal growth factor, EGF): Epitelial gelişme ve diferansiyasyonu indüklemekte ve anjiogenezi artırarak yara iyileşmesini hızlandırmaktadır (45).

2.7.2. Yara İyileşmesinin Fazları

1. Koagülasyon: Respiratuar epitelin hasarı sonrası, kanama olması sonucunda konnektif dokuya ilerleyen trombositler aktive olurlar ve vazoaaktif maddeler (serotonin, bradikinin ve histamin) salgırlar. Ardından meydana gelen 5-10 dakikalık geçici vazokonstriksiyon, kanamanın kontrol edilmesine yardımcı olur. Bunu, mukozal defekte trombosit agregasyonu ile yara yerinde oluşan primer hemostatik tıkaç gelişimi izler. Trombositler hemostatik tıkaç oluşumu kadar, sitokin salınımını sağlamaları nedeniyle de erken yanıtta önemli elemanlardır. Hasarlı nazal hücreler ise PDGF, TGF- α ve TGF- β salgırlar. Fibrin, fibronektin ile bağ kurarak monosit ve fibroblast akını için geçici bir matriks görevi görmektedir. Aynı zamanda fibrin, agregasyona uğrayan trombositleri uyararak onlardan PDGF, EGF, TGF- β ve FGF salınımını stimüle etmektedir (41).

2. İnflamasyon: Lamina propriada, koagülasyon fazı ile beraber yoğun bir enflamatuar reaksiyon başlar. Bu inflamasyon lökositlerin damar duvarından dokuya migrasyonu ile gelişir. Polimorfonükleer lökositler ilk 24-48 saatte bölgedeki baskın hücre haline gelirler. Bu hücreler elastaz ve kollajenaz moleküllerinin salınımını stimüle ederek, ekstrasellüler matrikse hücre penetrasyonunu kolaylaştırırlar.

Hasardan 3-5 gün sonra, nötrofil hücre yoğunluğu yerini monosit hakimiyetine bırakır. Nötrofillerin aksine, makrofajlar nazal yara iyileşmesinin devamı için gereklidirler. Makrofajlar, hücresel artıkları temizler ve PDGF, EGF, TGF- β , TGF- α ve FGF gibi iyileşme sürecini devam ettiren birçok büyüme faktörünü salgırlar. Lenfositler, TGF- β , interlökinler (IL), tümör nekrozis faktör ve interferonlar gibi immün yanıtta görevli elemanlar; makrofajlarla birlikte enflamatuar süreçte rol alırlar. Tipik temiz bir cerrahi yarada bu enflamatuar süreç birkaç gün içinde sakinleşirken, kontamine yaralarda haftalarca sürebilmektedir (41).

3. Doku Formasyonu: Fibroblastlar, makrofajlar ve yeni gelişen vasküler yapılardan oluşan stroma veya granülasyon dokusu; cerrahiden 4 gün sonra kollajen, hyalüronik asit ve fibronektinden oluşan gevşek konnektif doku içerisinde görülür. Fibroblast çoğalması ve anjiogenez stimülasyonu için gerekli sitokin kaynağı lamina propriadaki makrofajlar tarafından sağlanmaktadır (41).

Fibroplazi: Bu dönemde fibroblast migrasyonu, proliferasyonu ve ekstrasellüler matriks depozisyonu gerçekleşir. Trombosit ve makrofajlardan salınan sitokinler veya otokrin regülasyon sonucu, fibroblastlar nazal yara bölgesine yönelirler. Erken ekstrasellüler matriksin yapı molekülleri, bir sitokin rezervi gibi görev görerek, hücre mobilitesini sağlayıp, doku formasyonuna katkı sağlarlar. Fibroblastlar yara bölgesine migrasyondan sonra majör fonksiyonlarını protein sentezi ve büyüme faktörü salınımı yönünde değiştirirler. Granülasyon dokusunun yapısı ve içeriği, hasardan sonra geçen zamana ve yara kenarından uzaklığına göre değişmektedir (41).

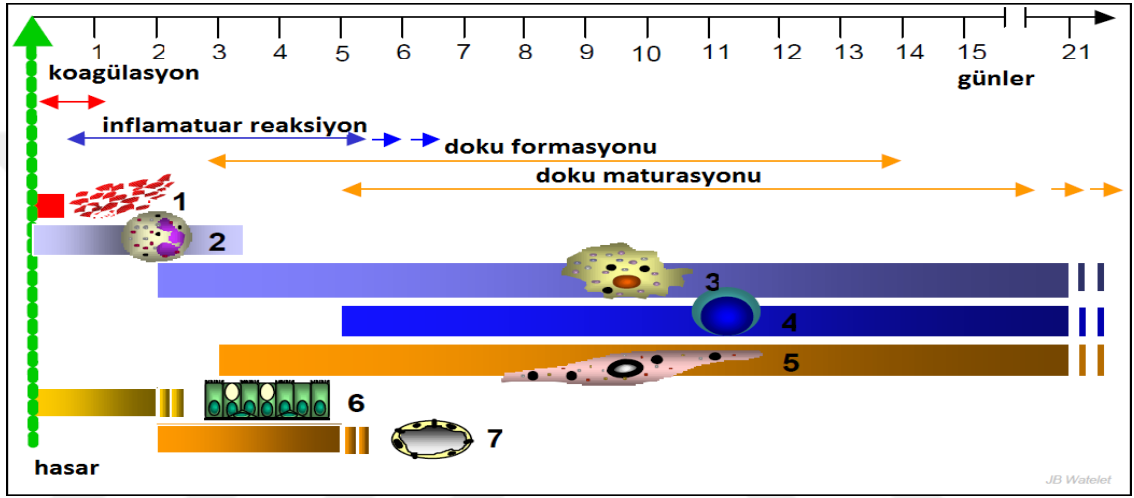
Anjiogenez: Endotelyal hücreler fragmente bazal membrandan itibaren proliferere olmaya başlarlar. Hasarlanan nazal hücrelerden ve trombositlerden salınan anjiogenik büyüme faktörleri, vaskülarizasyonu indüklerler ve yara yatağının oksijenasyonunu sağlarlar (41).

Reepitelizasyon: Yeni respiratuvar hücrelerin hasarlanmamış bölgelerden migrasyonu birkaç saat içinde başlar ve sinüsler için bu ilerleme hızı ortalama 4-20 $\mu\text{m/saat}$ 'tir. Rejenerasyon süresi boyunca geçerli 4 farklı süreç etkindir; hemen bitişikteki epitelin migrasyonu, undiferansiye hücrelerin multiplikasyonu, reoryantasyonu ve diferansiyasyonudur. Yeni gelişen hücrelerin, hemen bitişikteki nontravmatize alanlarda bulunan undiferansiye respiratuvar bazal hücrelerden geliştiği

düşünülmektedir (41).

Doku Remodelling; Ekstrasellüler matriksin remodellingi 6 aya kadar devam edebilmektedir. Kollajen sentezi ve lizisi arasındaki denge, yaranın matürasyonundan sorumludur. Bu faz yaranın gerginliğini ve deformasyonlara karşı esnekliğini artırmaktadır (41).

Şekil 2.7’de yara iyileşme fazları ve görevli hücrelerin hakim oldukları zaman dilimleri gösterilmiştir.



Şekil 2.8. Yara iyileşmesi fazları (1- trombositler, 2- lökositler, 3- makrofajlar, 4- lenfositler, 5- fibroblastlar, 6- epitelyal hücreler, 7- endotelyal hücreler).

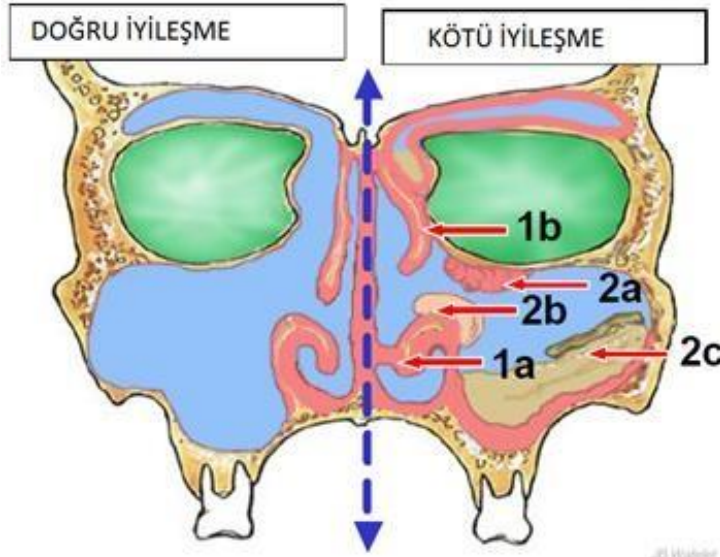
PNS’lerde yara iyileşme sürecinde 4 faz ortaya konulmuştur. Birinci faz; 1-10 günler arasında kapsamakta ve kanlı krutun yara etrafını sarması ile karakterizedir. Bu krutun altındaki rezidüel mukozada ilk 2-3 gün hiçbir değişiklik yoktur, ama sonradan ikinci fazda granülasyon doku formasyonu ve ödematöz şişme belirginleşmeye başlamaktadır. Bu faz aynı zamanda *obstrüktif lenfödem fazı* olarak da bilinmekte ve otuzuncu güne kadar sürmektedir. Ardından ödematöz şişme kendiliğinden geriler ve üçüncü faz olan *mezenkimal büyüme evresine* geçilir. Mezenkimal büyüme evresi üçüncü aya kadar sürmekle beraber mukozal reorganizasyon ve epitelyal kapanmayı içermektedir. Son olarak da *skarlaşma* fazı meydana gelir. Skarlaşma fazı üçüncü aydan sonra başlar ve subepitelyal mukozal değişiklikler altıncı aydan sonra bile gözlenebilmektedir (41).

2.8. Kötü Yara İyileşmesi Sonuçları

Respiratuar mukozada kötü yara iyileşmesi, tekrarlayan enfeksiyonların gelişmesine veya revizyon cerrahisini gerektirebilecek obstruktif skar gelişimine neden olabilmektedir (31).

Senior ve ark. (46) ve Ramadan (47), FESC uygulanan hastaların yaklaşık %18-36'sında hiperplazi ya da gecikmiş skar gelişimine bağlı olarak kötü yara iyileşmesi izlediklerini bildirmişlerdir.

Adezyon, sineşi ve fibrozis yara iyileşmesinin fibroproliferatif gelişiminin sonucudur. Bu gibi durumlar eğer anterior etmoid hücrelerde gelişirse, ventilasyon ve drenajı bozacak şekilde orta meatusun obstrüksiyonuna neden olabilmektedir (Şekil 2.8) (31). Bu komplikasyonlar, genellikle cerrahiden sonraki ilk haftalarda gelişmektedir. Dolayısıyla iyileşme kalitesi değerlendirmeleri, bu zaman diliminde yapılmaktadır (31).



Şekil 2.9. Endoskopik sinüs cerrahisi sonrası iyileşme (1. Fibroproliferatif iyileşme; 1a: sineşi, 1b: fibrozis 2. Diğerleri; 2a: granülasyon dokusu, 2b: ödem, 2c: süperenfeksiyon ve krut).

Yara iyileşmesi; birçok biyolojik sürecin etkileşimi sonucu geliştiği için,

koagülopati, diabetes mellitus, Cushing sendromu, dolaşım bozukluğu, hipertansiyon, sepsis ve malnutrisyon gibi sistemik bozukluklardan kolayca etkilenebilmektedir. Diğer taraftan enfeksiyon ya da yabancı cisim varlığı gibi lokal etkenler de iyileşme sürecine önemli ölçüde etki etmektedirler (31).

2.9. Trombositten Zengin Plazma

Trombositten zengin plazma, otojen kan dokusundan özel santrifüj teknikleriyle elde edilen, trombosit sayısı normalden 3-5 kat daha fazla olan bir plazma ürünü olarak adlandırılmaktadır. PRP içerisinde yüksek miktarda trombosit, büyüme ve pıhtılaşma faktörleri bulunmaktadır (48).

Normal bir kan örneğinde hücrelerin dağılımı %93 kırmızı kan hücresi, %6 platelet, %1 beyaz kan hücresi şeklindedir (49). Buna karşın PRP yaklaşık %4 kırmızı kan, %95 platelet, %1 beyaz kan hücresi içermektedir (50).

2.9.1 Platelet Fizyolojisi ve PRP Etki Mekanizması

Plateletler küçük, çekirdeksiz, bölünemeyen hücrelerdir ve ömürleri yaklaşık 5-9 gündür (51).

Yaralanma durumunda plateletler aktive olarak hemostaz, inflamasyon, doku rejenerasyonu ve anjiogenez gibi yara iyileşmesinin birçok safhasında rol oynarlar. Bu etkilerini çeşitli büyüme ve koagülasyon faktörleri, adezyon molekülleri, sitokinler, kemokinler ve integrinler salgılayarak gerçekleştirirler (52). Plateletlerin degranülasyonu ile 300 den fazla aktif molekül salgılandığı bilinmektedir (53).

Trombositler daha çok primer hemostaz ve trombüs oluşumundan sorumlu olarak bilinmektedirler. Normal şartlarda damar duvarına yakın seyreden bu hücreler, damar duvar bütünlüğü bozulması ve inflamasyon gibi durumlarda açığa çıkan sitokinler aracılığı ile aktive olurlar. Aktive olan trombositlerden yoğun granüller ve α -granüllerin deşarjı ile diğer trombositler de olay yerine çekilir ve ilk pıhtının oluşması ile birlikte hemostaz olayı başlamış olur (51, 53).

Plateletler içerisinde lizozomlar, α -granüller ve yoğun granüller olmak üzere 3 ana tip vezikül içermektedirler (52). Lizozomlar asit hidrolaz ve proteolitik

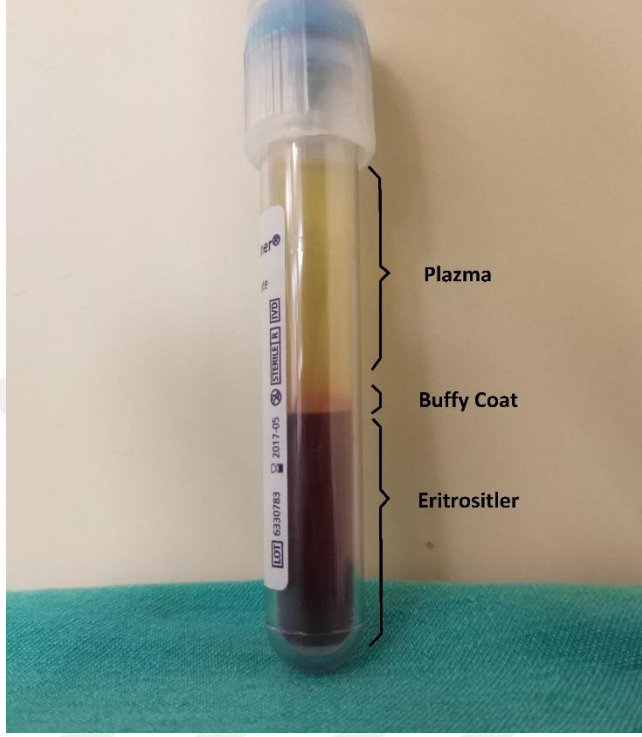
enzimleri içerirken yoğun granüller ise adenozin difosfat-trifosfat, tromboksan A2, serotonin, dopamin, histamin, kalsiyum bulundurmaktadır (52-54). Yara iyileşmesinde etkilerini gösteren büyüme faktörleri zimojen formunda α -granüller içerisinde yer almaktadırlar. A-granüllerdeki başlıca büyüme faktörleri; PDGF, FGF, TGF- β , EGF, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), insülin benzeri büyüme faktörü – 1 (IGF-1), Von Willebrand faktör (vWF), osteokalsin, osteonektin, fibrinojen, fibronektin, trombospondin-1 olarak sayılabilir. Bu moleküllerin her biri inflamasyon, rejenerasyon, anjiogenez ve remodelling aşamalarında görev almaktadırlar (52).

2.9.2 PRP Hazırlanması

PRP, otolog tam kanın özel hız ve sürelerde santrifüj edilmesi ile elde edilir. Pıhtılaşmış kanda trombositler pıhtının bir parçası olacağı için PRP'nin pıhtılaşmamış kandan elde edilmesi gerekmektedir. PRP hazırlamak üzere tam kan santrifüje edilmeden önce sodyum sitrat katılarak iyonize kalsiyum bağlanır ve pıhtılaşma kaskadı inhibe edilir (10). PRP solüsyonları ticari kitler kullanılarak veya manuel olarak hazırlanabilmektedir. Ticari kitler ile kolay ve steril bir şekilde PRP edilebilmektedir fakat, maliyeti yüksek olması ve kısıtlı miktarlarda PRP elde edilebilmesi dezavantajlarındanır. Ticari kitlerin santrifüj teknikleri farklılık göstermektedir bu nedenle elde edilen trombosit konsantrasyonları ve solüsyon miktarları değişebilmektedir. Yapılacak işleme göre hangi kitin daha uygun olduğunu belirlemek güçtür.

Literatürde birçok manuel PRP hazırlama tekniği tanımlanmıştır. Bu yöntemler, santrifüj sırasında dakikada dönüş hızı, süresi, rotor merkezi ve partiküller arası mesafe gibi parametrelere göre farklılık göstermektedir. Manuel olarak PRP, tek veya çift santrifüj işleminden geçirilerek hazırlanabilmektedir (55). Her iki teknik için de farklı hız ve sürelerde santrifüj edilerek PRP hazırlama teknikleri tanımlanmıştır. İlk santrifüj işleminden sonra tam kan yer çekimine göre 3 katmana ayrılır: plazma (üst katman), trombositler ve lökositler ("buffy coat" olarak adlandırılan orta katman) ve eritrositler (en alt katman) (Resim 2.2) (55).

Tek santrifüj tekniğinde; kan sitratlı tüpte orta kuvvet ve sürede bir kere santrifüj edilir. Üstteki plazma enjektör ile tüpten alındıktan sonra kırmızı kan üzerinde kalan buffy coat kısmı ayrı bir steril tüpe toplanarak PRP elde edilir (56).



Resim 2.2. Tek santrifüj işlemi ile tam kandaki hücresel elemanların oluşturdukları katmanlar (Plazma: Trombositten fakir tabaka, Buffy Coat: Trombosit ve Lökositler zengin tabaka).

Çift santrifüj tekniğinde ise: önce düşük kuvvette santrifüj uygulanır. Kan 3 tabakaya ayrıldıktan sonra üstteki plazma ve buffy coat kısmı alttaki eritrositlerden ayrılarak steril sitratsız ikinci bir tüpte toplanır. Daha sonra yüksek kuvvette ikinci bir santrifüj işleminden geçirilip lökositler ve trombositlerin ayrışması sağlanır. Tüpün alt 1/3'lük kısmı aspire edilerek trombositler zengin plazma elde edilmiş olur (55, 57).

Tek santrifüj tekniği ile kısa sürede yüksek miktarlarda, enjeksiyona uygun PRP elde edilebilmektedir. Çift santrifüj tekniğinin avantajı ise daha uzun sürede hazırlanmasına karşın daha yüksek konsantrasyonlarda trombosit içeren PRP elde edilebilmesidir (57). Hazırlanacak olan PRP'nin hangi teknikle elde edileceğine kullanım alanı ve uygulanacak yönteme göre karar verilmektedir.

2.9.3. PRP Kullanım Alanları

PRP son yıllarda diş hekimliği, ortopedi, spor hekimliği, beyin cerrahisi, göz, kulak burun boğaz, üroloji, dermatoloji, kardiyovasküler cerrahi gibi klinikleri ilgilendiren hastalıklarda tedavi seçeneği olarak üzerinde önemle durulan bir konu olmuştur (11). PRP, bazı hastalıkların tedavisinde rutin kullanılmakla birlikte, bazıları için ise deneysel tedavi yöntemlerindedir (11).

Diş hekimliğinde, yara iyileşmesi ve kemik rejenerasyonu üzerine etkilerinden dolayı uzun yıllardır kullanılmaktadır. İmplant cerrahilerinde yapıştırıcı, prostetik ve periodontal tedavilerde ise rejenerasyon özelliğinden yararlanılmaktadır(58). Bazı klinikler sinüs augmentasyon cerrahilerinde kemik talaşı rutin olarak PRP ile karıştırılarak tatbik etmektedir. Benzer etkiden yararlanmak için implant cerrahilerinden önce, maksiller ve mandibuler alveol arkı genişletmek için uygulanan bone sement de PRP ile karıştırılarak kullanıldığı bilinmektedir (58).

Spor hekimliğinde son yıllarda enjeksiyon tedavisi olarak, konvansiyonel yöntemler ile başarılı sonuçlar elde edilemeyen tendon ve ligament hasarlarında PRP tercih edilmektedir(59).

Ortopedi kliniklerinde PRP yaygın olarak kullanılmaktadır. Birçok klinikte diz ekleminde kıkırdak ve diğer osteoartrit lezyonlarında eklem içine PRP enjeksiyon tedavisi; enflamatuar süreç üzerine etkileri, kıkırdak ve kemik rejenerasyonunu artırıcı etkisi nedeniyle rutin olarak kullanılmaktadır (60).

Beyin cerrahisinde, hipofiz, intradural ve dural tümör cerrahilerinde duramater rüptürü gibi durumlarda BOS sızıntısını azaltmak amacıyla yapıştırıcı özelliğinden PRP'nin jel formundan yararlanılmaktadır (61).

Plastik cerrahi kliniklerinde tam veya kısmi kalınlıkta cilt greftlerinde, kemik greftlerinde, metal implantlarda, mammoplastide PRP jel formu uygulanmaktadır. Ayrıca kronik diyabetik ülserlerin tedavilerinde de PPR ile yapılan yara bakımının iyileşme üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. Cilt bakımı ve dolgu maddesi olarak da PRP yaygın olarak kullanılmaktadır (61, 62).

Ürolojide, radikal retropubik prostatektomi, idrar kesesi operasyonları, üretral anastomoz gibi cerrahiler sırasında kanamanın kontrolü ve doku yapıştırma amacıyla PRP'nin jel formu kullanılmaktadır (61).

2.10. Hidroksiprolin ve Yaş Dokuda Ölçümü

Kollajen, bağ dokuda en bol bulunan proteindir. Glisin, prolin ve hidroksiprolin aminoasitleri kollajenin yapısında bulunan temel aminoasitlerdir. Tümör büyümesi, skleroderma, karaciğer fibrozisi gibi proliferatif hastalıklarda kollajen sentezi artmakta, bağ doku hastalıklarında veya hasarlı dokularda ise doku kollajeni azalmaktadır. Yara iyileşmesi sırasında ise hasarın düzelmesi için kollajenin üretim ve depozisyonu gerçekleşmektedir (63).

Hidroksiprolin; insan vücudunda yalnızca kollajende bulunan ve kollajenin yapısının yaklaşık %10'unu oluşturan bir aminoasittir. Kollajen sentezi sırasında kollajenin polipeptit prekürsörüne enkorpore olan prolin, sentezin son aşamalarında hidrosillenerek hidroksiproline dönüşür. Hidroksiprolin kollajene esneklik kazandırmaktadır. Hidroksiprolin düzeyi, kollajenin yapım veya yıkım metabolizmasını değerlendirmek için bir gösterge olarak kabul edilmektedir (63).

Kollajen yara iyileşmesinde önemli rol oynayan bir proteindir. Hidroksiprolin de insan vücudunda kollajenden başka bir protein yapısında bulunmadığından ötürü ölçümü kollajen metabolizmasının spesifik bir göstergesidir. Bu nedenle hidroksiprolin ölçümü yara iyileşmesinin önemli bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (64). Hidroksiprolin düzeyi; çeşitli dokularda, plazmada ve idrarda kollajen metabolizmasının normal ve patolojik durumlarının tespit edilmesi için ölçülebilmektedir (64). Kolon, deri, akciğer gibi dokularda yara iyileşmesi ile hidroksiprolin düzeyi arasındaki ilişkiyi gözlemlemek için yapılmış çeşitli çalışmalar mevcuttur (65, 66).

Hidroksiprolin düzeyinin tespit edilmesinde; kolorimetrik yöntem, High Performance Liquid Chromatography (HPLC: Yüksek Performans Likit Kromatografi), gaz kromatografi/kütle spektrometri ve enzimatik yöntemler kullanılmaktadır (64).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma; Ondokuz Mayıs Üniversitesi'ne bağlı kurumlarda Hayvan Denepleri Yerel Etik Kurulu'ndan 31.03.2017 tarih ve 2017/17 karar numaralı onay alındıktan sonra Ağustos 2017-Haziran 2018 tarihleri arasında Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı tarafından, Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde gerçekleştirildi. Çalışma PYO.TIP.1904.17.016 proje numarası ile Proje Yönetim Ofisi tarafından desteklenmiştir. Ötenazi sonrası alınan örneklemeler; histopatolojik inceleme için Veterinerlik Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda, yaş dokuda hidrokspirolin ölçümü için alınan örnekler ise Veterinerlik Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı'nda değerlendirilmiştir.

3.1. Deney Hayvanları ve Çalışma Düzeni

Denekler: Ağırlıkları 2500-4000 gr arasında değişen 24 adet erişkin Yeni Zelanda beyaz tavşanı uygun havalandırma şartları sağlanmış, güneş ışığı alan odalarda, her birinde 2 adet tavşanın bulunduğu özel kafeslerde tutuldular. Çalışmaya başlamadan önceki yedi gün süresince tavşanlar oda sıcaklığında ($22\pm 2^{\circ}\text{C}$), 12 saat doğal aydınlık- karanlık periyodunda barındırıldılar. Beslemek için piyasada bulunan standart diyet ve gerektiği kadar içme suyu verildi. Sular her gün değiştirildi ve kafes temizliği gün aşırı yapıldı. Çalışmaya başlamadan önce ve çalışma sırasında herhangi bir diyet kısıtlaması uygulanmadı.

Gruplar: Toplam 24 adet tavşan eşit ve randomize olarak; "PRP grubu", "serum fizyolojik (SF) grubu" ve "kontrol grubu" olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Kontrol grubu da deneklerin sağ ve sol nazal pasajları "hasarlı kontrol grubu" ve "normal kontrol grubu" olmak üzere iki gruba ayrıldı (Tablo 3.1). Toplam 32 burundan sayıları 8'er olmak üzere 4 grup oluşturuldu.

PRP Grubu (PRP-G) (n:8): Tavşanların sağ ventral konkalarından endoskopik olarak mukozal rezeksiyon yapıldı. İntraoperatif olarak santral kulak arterinden kan alındı ve PRP hazırlandı. Hazırlanan PRP hasarlı alana submukozal olarak enjekte edildi. Denekler 14. günde sakrifiye edildi.

SF Grubu (SF-G) (n:8): Tavşanların sağ ventral konkalarından endoskopik olarak mukozal rezeksiyon yapıldı. Hasarlı bölgelere submukozal olarak SF enjekte edildi. Denekler 14. günde sakrifiye edildi.

Hasarlı kontrol Grubu (HKG) (n:8): Kontrol grubundaki tavşanların sağ nazal pasajları HKG olarak tayin edildi. Tavşanların sağ ventral konkalarından endoskopik olarak mukozal rezeksiyon yapıldı. Cerrahi işlem sonrası herhangi bir işlem yapılmadı ve denekler 14. günde sakrifiye edildi.

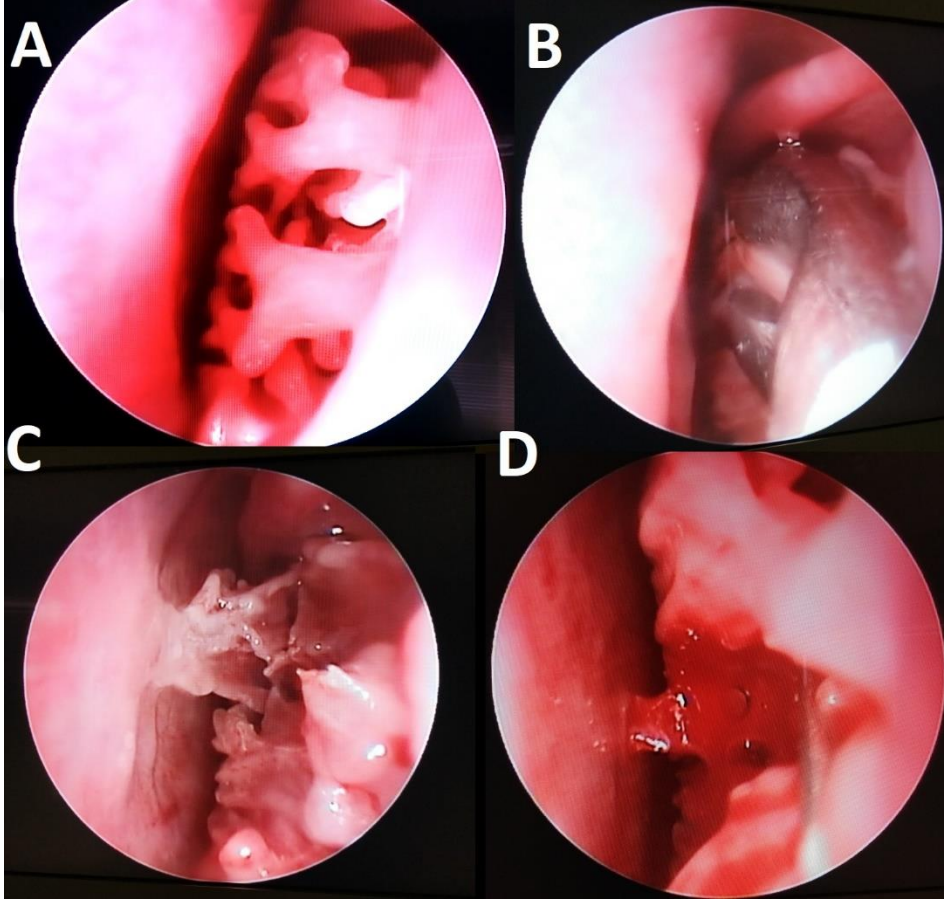
Normal Kontrol Grubu (NKG) (n:8): Kontrol grubundaki tavşanların sol nazal pasajları NKG olarak tayin edildi. Tavşanların sol nazal pasajlarına herhangi bir cerrahi işlem uygulanmadı ve denekler 14. günde sakrifiye edildi.

Tablo 3.1. Deney Grupları

Gruplar	Denek Sayısı	Uygulama
PRP Grubu	8	Endoskopik mukozal hasar sonrası submukozal PRP enjeksiyonu yapılan grup
SF Grubu	8	Endoskopik mukozal hasar sonrası submukozal SF enjekte edilen grup
Hasarlı Kontrol Grubu	8	Endoskopik mukozal hasar sonrası herhangi bir işlem yapılmayan grup
Normal Kontrol Grubu	8	Herhangi bir cerrahi işlem veya tedavi uygulaması yapılmayan grup

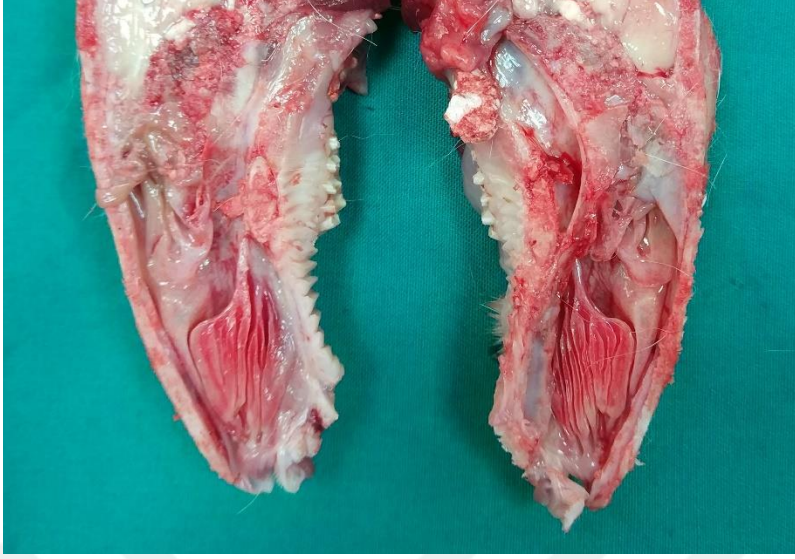
Cerrahi Uygulama: Tüm gruplardaki tavşanlara intramuskuler ketamin hidroklorür (35-50 mg/kg) ve ksilazin hidroklorür (5-10 mg/kg) ile anestezi sağlandıktan sonra, aynı cerrah tarafından, tüm tavşanlara tek taraflı (sağ) konka nazalis ventralislere 3mm-punch forseps ile mukozal rezeksiyon uygulandı (Resim

3.1.A, 3.1.B, 3.1.C). PRP grubundaki tavşanların santral kulak arterlerinden intraoperatif kan alımı PRP elde edildi ve hasarlı bölgeye tedavi amacıyla submukozal olarak enjekte edildi. SF grubundaki tavşanlarda submukozal enjeksiyonun mekanik etkisinin araştırılması amacıyla, endoskopik cerrahi girişim sonrası hasarlı bölgeye submukozal olarak SF enjekte edildi (Resim 3.1.D).



Resim 3.1: Endoskopik cerrahi uygulama (A: konka ventralis, B: punch ile mukozal rezeksiyon, C: mukozal rezeksiyon sonrası görünüm, D: hasarlı alana submukozal enjeksiyon görüntüsü).

Örneklerin Alınması: çalışmanın 14. Gününde tüm tavşanlarda ötenazi uygulandıktan sonra histopatolojik inceleme ve yaş dokuda hidroksiprolin düzeyi ölçümü için gerekli örneklemeler yapıldı. Örnekler alınırken öncelikle tavşan maksiller kemiği üzerindeki cilt soyularak maksiller kemik ortaya konuldu. Ardından vertikal düzlemde septal kartilaja teğet geçecek şekilde maksiller kemik ikiye bölündü (Resim 3.2). İkiye ayırma işleminden sonra, her iki ventral konka bisturi ve elevatör yardımı ile tutunduğu maksiller kemikten ayrıldı (Resim 3.3).



Resim 3.2: Vertikal düzlemde ikiye ayrılmış maksiller kemik.



Resim 3.3: SF grubundan bir deneğe ait sağ ve sol ventral konkalar (işaretli alanlar hasarlı bölgeler).

PRP ve SF grubundaki deneklere ait örneklerde sağ ventral konkaları hasarlı bölgesinden geçecek şekilde iki eşit parçaya bölündü. Parçalardan biri %10'luk formol içine konularak histopatolojik inceleme için ayrıldı, diğeri ise yaş dokuda hidroksiprolin düzeyi ölçümü için eppendorf tüpleri içine konularak -80 °C' de

bekletildi. Kontrol grubundaki deneklerin sağ ventral konkalari hasarlı kontrol grubu, sol ventral konkalari normal kontrol grubu olarak ayrıldı. Her iki grupta ventral konkalar iki eşit parçaya bölünerek bir yarısı %10'luk formol içine konularak histopatolojik inceleme için ayrıldı, diğer yarısı yaş dokuda hidroksprolin düzeyi ölçümü için eppendorf tüpleri içine konularak -80 °C' de bekletildi.

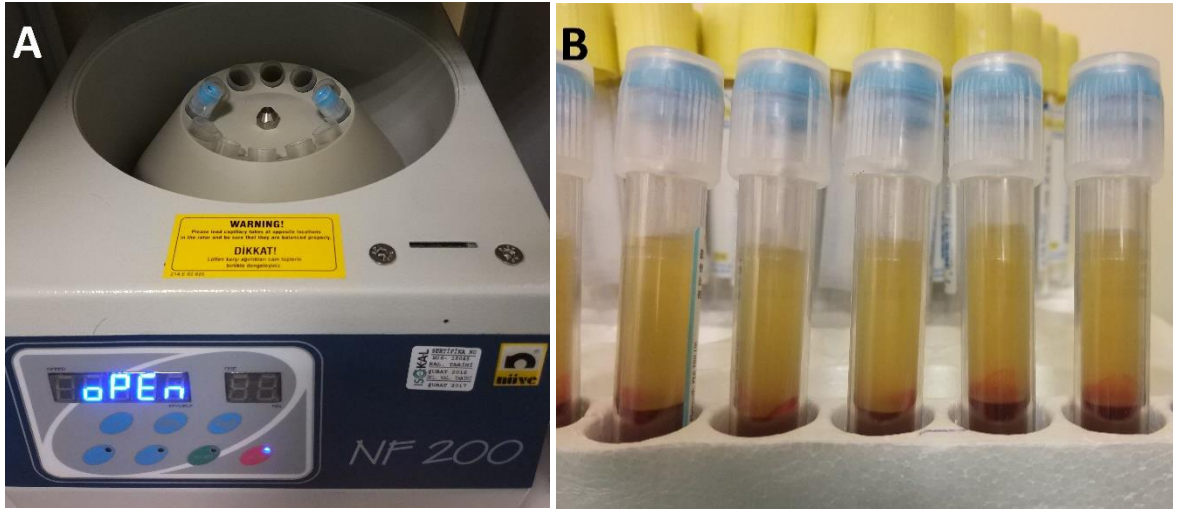
3.2. PRP Hazırlanması

PRP grubundaki tavşanlara submukozal enjekte edilecek olan PRP'ler, her denek için ayrı ayrı alınan otojen kandan Anitua ve ark.'nın (10) tanımladığı tek santrifüj yöntemi ile hazırlandı. Tavşanların intraoperatif olarak santral kulak arterlerinden 2 adet 4 mm'lik sitratlı tüpe kan alındı (Resim 3.4).



Resim 3.4: Tavşanın santral kulak arterinden kan alma görüntüsü.

Alınan kanlar santrifüj cihazına (NÜVE NF 200) simetrik olarak yerleştirildi (Resim 3.5 A). 1800 rpm hızda 8 dk süre ile santrifüj edildi. Tek santrifüj işleminin ardından tüpler hiç sallanmadan dik tutularak dikkatlice cihazdan çıkarıldı (Resim 3.5 B). Tüpün kırmızı kan ile plazma kısmı arasındaki “buffy coat” kısmı insülin enjektörüne alındı. Her denekten yaklaşık 0.8 ml PRP elde edildi.



Resim 3.5: PRP elde etmek için yapılan santrifüj işlemi (A: Tüplerin santrifüj cihazına simetrik koyulması. B: Santrifüj sonrası tüplerin sallanmadan dik şekilde cihazdan alınması).

3.2. Histopatolojik İnceleme

Doku örnekleri %10'luk tamponlanmış nötral formaldehit solüsyonunda inceleme öncesinde tespit edildi. Doku örnekleri daha sonra asetik asit ve formik asit içeren asit solüsyonunda dekalsifiye edildi. Dekalsifikasyon sonrasında dokular parafin içine gömülerek bloklandı. Parafin bloklardan alınan 5 µm kesitler Hemotoksilen Eozin (HE) ve Masson Üçlü Boyama (MÜB) metodu ile boyandıktan sonra Nikon Eclipse E600 marka ışık mikroskopunda incelendi. Değerlendirmede Khalmuratova ve ark. (67) ve Garcia ve ark.'nın (68) yaptıkları çalışmalar referans alınarak HE boyamada; enflamatuar hücre sayısı, siliyer hücre sayısı, epitelyal kalınlık ve subepitelyal kalınlık değerlendirildi. MÜB' de ise subepitelyal kollajen yoğunluğu, goblet hücre sayısı ve subepitelyal fibrozis değerlendirildi.

Epitelyal ve subepitelyal kalınlık incelemesi morfometrik olarak, siliyer hücre sayısı, goblet hücre sayısı ve enflamatuar hücre sayısı kantitatif olarak, subepitelyal fibrozis ve kollajen yoğunluğu ise semikantitatif olarak değerlendirildi Normal kollajen yoğunluğu, normal kontrol grubundaki deneklere ait preparatları incelenerek belirlendi. Subepitelyal fibrozis ise normal kontrol grubundaki deneklere ait preparatlarda "0" olarak kabul edilip diğer gruplarda puanlama yapıldı (Tablo 3.2, Tablo 3.3, Tablo 3.4).

Tablo 3.2. Morfometrik histopatolojik ölçümler (Khalmuratova ve ark.'nın (67) yaptıkları çalışma referans alınarak oluşturulan değerlendirme kriterleri).

Parametre	Araç	Yöntem
Epitelyal kalınlık	HE - X20 objektifle	Her bir spesimde yara yerindeki epitel kalınlığı 5 farklı alanda ölçülüp ortalaması alındı.
Subepitelyal kalınlık	HE - X20 objektifle	Her bir spesimde yara yerindeki subepitelyal kalınlık 5 farklı alanda ölçülüp ortalaması alındı.

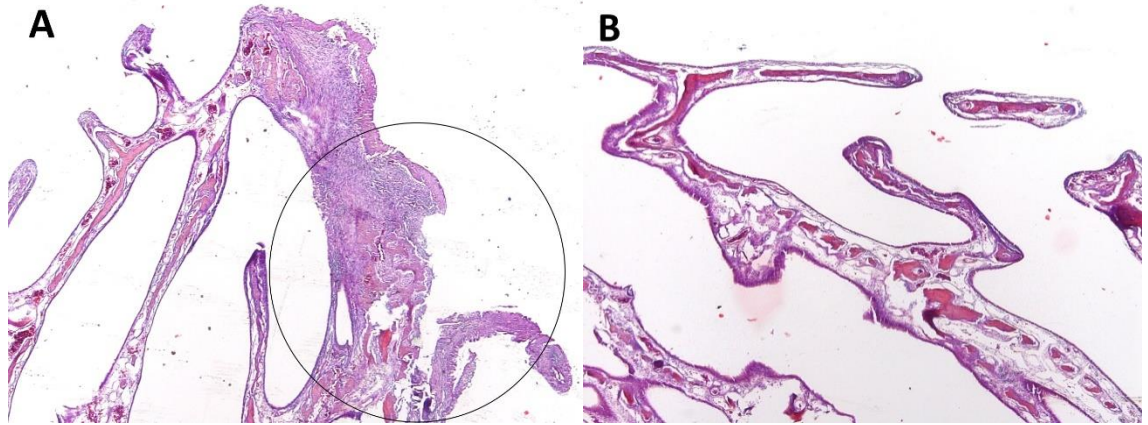
Tablo 3.3. Kantitatif histopatolojik ölçümler (Khalmuratova ve ark.'nın (67) yaptıkları çalışma referans alınarak oluşturulan değerlendirme kriterleri).

Parametre	Araç	Yöntem
Enflamatuar hücre sayısı	HE - X40 objektifle	Her bir spesimde yara yerindeki 5 farklı alanda toplam nötrofil sayısı hesaplanıp ortalaması alındı.
Siliyer hücre sayısı	HE - X40 objektifle	Her bir spesimde yara yerindeki 5 farklı alanda toplam siliyer hücre sayısı hesaplanıp ortalaması alındı.
Goblet hücre sayısı	MÜB- X40 objektifle	Her bir spesimde yara yerindeki 5 farklı alanda toplam goblet hücre sayısı hesaplanıp ortalaması alındı.

Parametre	Araç	Yöntem
Kollajen yoğunluğu	MÜB - 20 X objektifle	Her bir spesmen için 5 farklı alanda kollajen yoğunluğu belirlenip ortalaması alındı. Azalmış: - Normal: 0 Artmış: +
Subepitelyal fibrozis	MÜB - 20 X objektifle	Her bir spesimde 5 farklı alanda subepitelyal fibrozis belirlenip ortalaması alındı. Fibrozisin olmaması: 0 Hafif artış: + Orta dereceli artış: ++ Şiddetli artış: +++

Tablo 3.4. Semikantitatif histopatolojik ölçümler (Garcia ve ark.'nın (68) yaptıkları çalışma referans alınarak oluşturulan değerlendirme kriterleri).

Histopatolojik incelemeler cerrahi uygulama yapılan gruplarda cerrahi sahaya en yakın epitel görülen alanlarda, cerrahi uygulama yapılmayan NKG'de ise 5 farklı alanda incelemeler yapılmış olup ortalamaları alınarak hesaplanmıştır (Resim 3.6).



Resim 3.6: Cerrahi uygulanan ve uygulanmayan deneklere ait histopatolojik görüntü (HEx2) (A: işaretli alan HKG'ye ait bir tavşanın nazal mukozasındaki hasarlı bölgeyi göstermektedir. B: NKG'ye ait bir denekte normal mukoza görüntüsü).

3.4. Dokuda Hidroksiprolin Düzeylerinin Ölçümü

Hutson ve ark.'nın (69) kullandığı yöntem referans alınarak dokulardaki hidroksiprolin düzeyi ölçüldü.

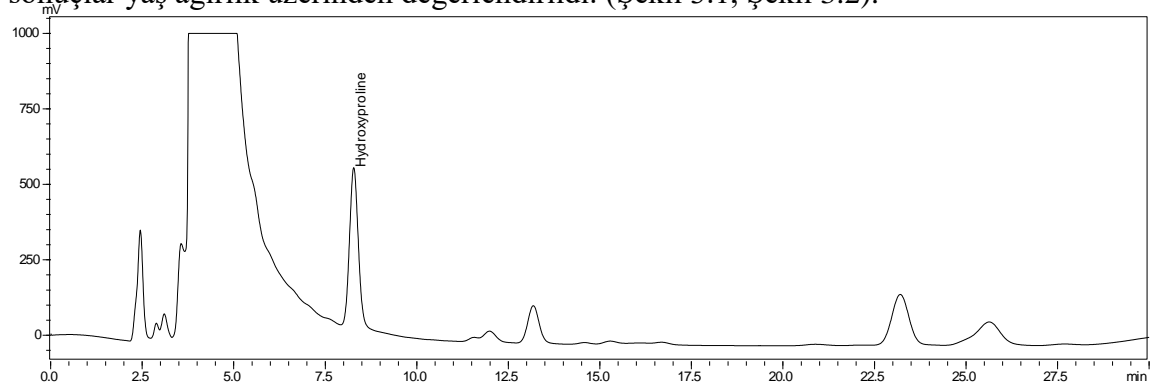
Gereçler: Hidroksiprolin, sarkozin, iodoasetamid ve Fmoc Sigma Aldrich; Sodyum asetat, sodyum hidroksit, o-fitalaldehit, 2-merkaptotanol, asetonitril, borikasit ve etileter Merck firmalarından sağlandı.

Mobil faz asetonitril/glasiyel asetik asit (%3) 350:650 ml (v.v) ile hazırlandı. Solüsyonun pH'sı sodyum asetat ile 4,3'e ayarlandı.

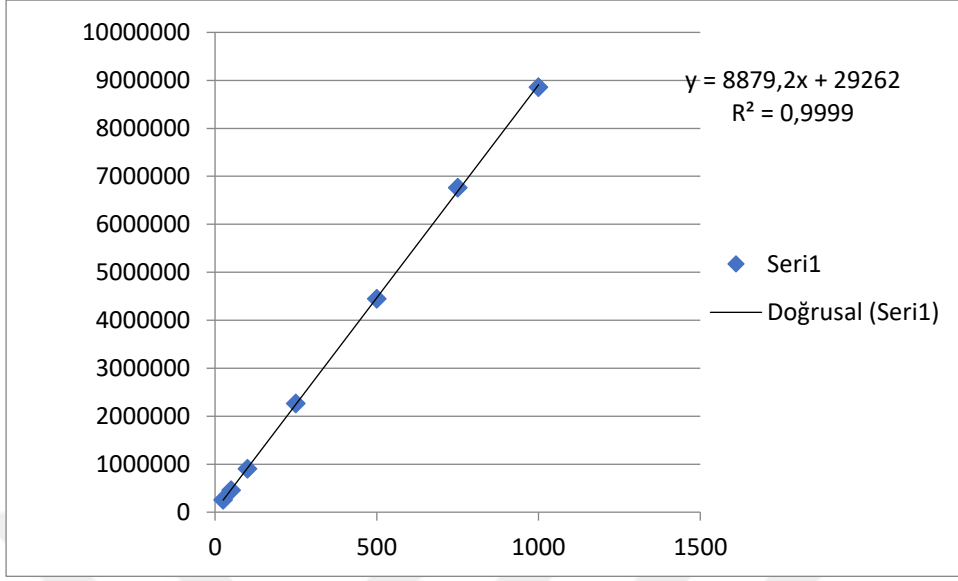
HPLC Cihaz Koşulları: Analizler Floresan Detektörlü Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografi (Shimadzu, LC-20A Prominence, Kyoto, Japan) sistemi ile yapıldı. Eksitasyon dalga boyu 266, emisyon dalga boyu 305 olarak ayarlandı. Analizde Lichrosper 100 RP18, 5µm, 4x250 mm (Teknokroma, Barcelona, Spain) kolon kullanıldı. Mobil fazın akış hızı dakikada 1 ml olacak şekilde ayarlandı.

Dokuların Hazırlanması: Yaş dokular ağırlıkları tartılarak kaydedildi. Dokular analiz süresine kadar -80 °C de saklandı. Numuneler 6 M HCl ile homojenize edildi. 200 µl homojenat cam tüpe alınıp 6 M HCl eklendi. Her bir tüpe 2 µM sarkozin eklenip 110 °C de 18 saat inkubasyona bırakıldı. Hidrolizatlar oda ısısında soğutularak 6 M NaOH ile nötrale edildi. Örneklerin pH sı 6 M NaOH ile 9,5±1,0'a ayarlandı. İnkübe edilen homojenattan 900 µl alınıp borat tamponu eklenip vortekslendi. Daha sonra OPA solüsyonu, iodoasetamid ve Fmoc kullanılarak türevlendirildi. Son olarak etil eter ile muamele edilip sulu faz HPLC cihazına enjekte edildi.

Hesaplamada kullanılacak kalibrasyon eğrisi, 25-1000 µM arasındaki yedi farklı konsantrasyonda hidroksiprolin standardı kullanılarak oluşturuldu (R^2 0,9999) ve sonuçlar yaş ağırlık üzerinden değerlendirildi. (Şekil 3.1, Şekil 3.2).



Şekil 3.1. Hidroksiprolin 1000 µM standartına ait HPLC-FLD kromatogramı.



Şekil 3.2. Hidroksiprolin standart kalibrasyon grafiği.

3.5. İstatistiksel Analiz

Araştırmadan elde edilen veriler kodlandıktan sonra SPSS paket istatistik programında (IBM SPSS Statistic for Windows, Version 22.0 Armonk, NY) bilgisayara aktarılmış ve analiz edilmiştir. İstatistiksel analizlerde tüm ölçümsel değişkenler için normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk Testi ile incelenmiştir. Ölçümsel veriler normal dağılıma uyduğu için ortalama \pm standart sapma ile, frekans veriler ise sayı, yüzde (%) ile ifade edilmiştir. Ölçümsel değişkenlerin karşılaştırılmasında Oneway Anova testi kullanılmış ve post-hoc test olarak Tukey HSD Testi tercih edilmiştir. Frekans verilerin karşılaştırılmasında ise Ki Kare Testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi tüm testler için $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Histopatolojik Bulgular

Epitelyal kalınlık, enflamatuar hücre sayısı, siliyer hücre sayısı, goblet hücre sayısı, kollajen yoğunluğu parametrelerinde gruplar arası anlamlı farklılıklar saptandı buna karşın; subepitelyal kalınlık ve subepitelyal fibrozis parametrelerinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

4.1.1. Epitelyal Kalınlık

Cerrahi uygulama yapılan gruplar ile NKG arasında, yara yerindeki epitelyal kalınlık karşılaştırıldığında; cerrahi yapılan tüm gruplarda epitelyal kalınlık artmış idi (Resim 4.1).

İstatistiksel olarak gruplar arası karşılaştırma yapıldığında epitelyal kalınlığın PRP grubunda, HKG ve SF grubuna oranla daha az, NKG'ye göre daha fazla olduğu görüldü fakat istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. SF-G ve HKG'deki epitelyal kalınlık artışı NKG'ye göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. PRP-G'deki epitelyal kalınlık artışı ise NKG'ye göre istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (Tablo 4.1) [Oneway ANOVA (post-hoc test: Tukey HSD)]. Cerrahi uygulanan diğer gruplara oranla PRP grubunda daha az epitelyal kalınlık artışı gözlemlendi.

Tablo 4.1. Epitelyal kalınlığın gruplara göre dağılımı (AO: Aritmetik Ortalama, SS: Standart Sapma).

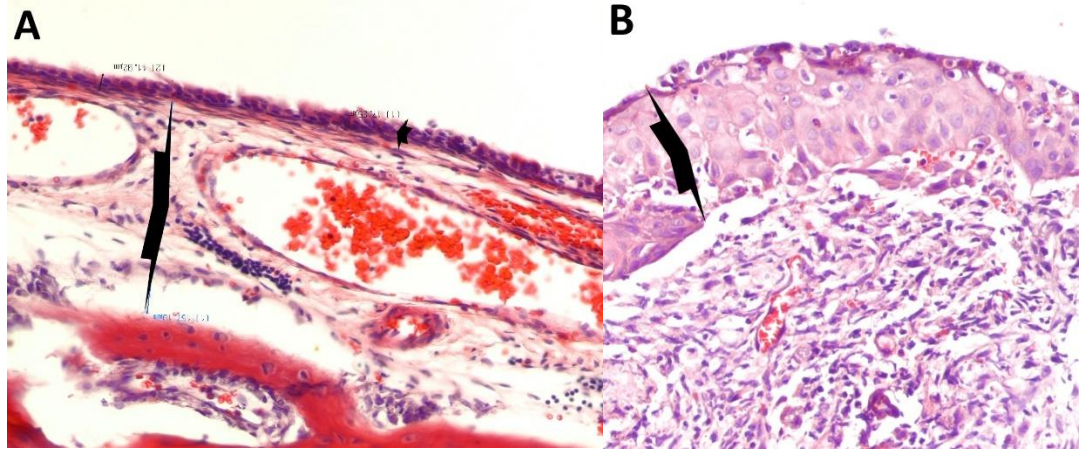
	AO	SS	P Değeri
SF-G	50,8575	15,58306	SFG-NKG p=0,008
PRP-G	34,7286	5,66747	HKG-NKG p=0,003
HKG	54,5988	27,12787	PRPG-NKG p>0,05
NKG	21,6850	7,51029	PRPG-HKG p>0,05

4.1.2. Subepitelyal Kalınlık

Cerrahi yapılan tüm gruplarda subepitelyal kalınlık NKG'ye göre artmış idi. En fazla artışın HKG'de, en az artışın PRP grubunda olduğu gözlemlendi (Resim 4.1). İstatistiksel olarak karşılaştırıldığında subepitelyal kalınlık açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı [Oneway ANOVA (post-hoc test: Tukey HSD)] (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Subepitelyal kalınlığın gruplara göre dağılımı (AO: Aritmetik Ortalama, SS: Standart Sapma).

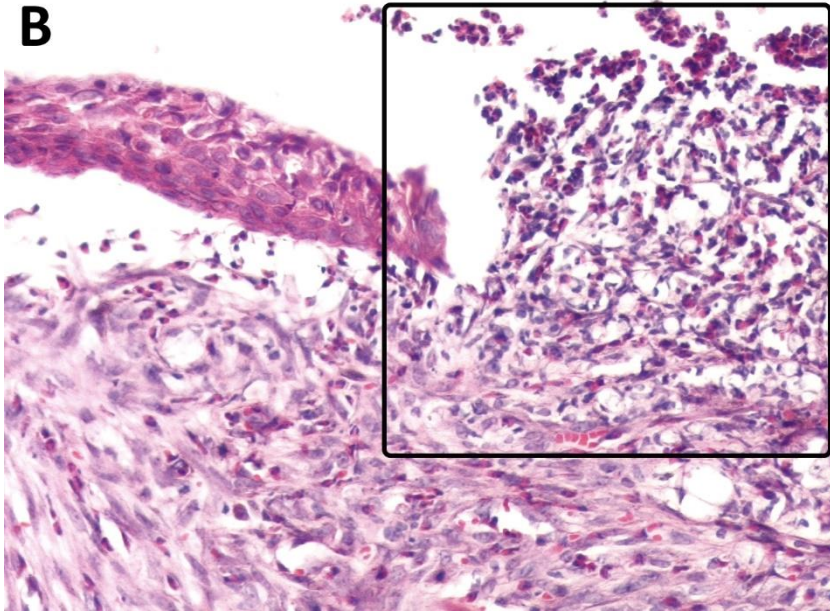
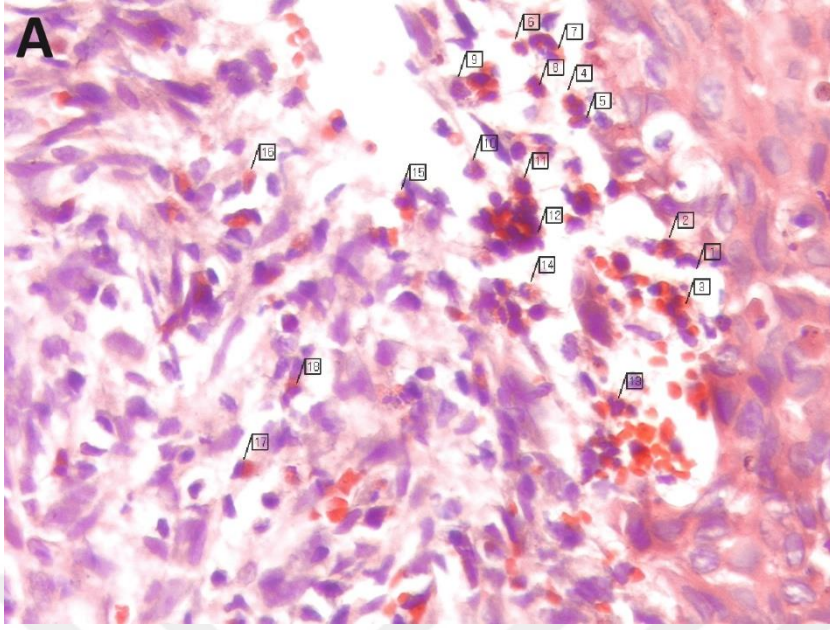
	AO	SS	P Değeri
SF-G	154,2838	35,41613	SFG-NKG $p>0,05$
PRP-G	125,8214	20,30759	HKG-NKG $p>0,05$
HKG	174,1025	81,15585	PRPG-NKG $p>0,05$
NKG	108,1537	41,59700	PRPG-HKG $p>0,05$



Resim 4.1: Epitelyal ve subepitelyal kalınlık ölçümleri (HE X20) (A: NKG'ye ait bir denekte epitelyal kalınlık ve subepitelyal kalınlık ölçümü, B: HKG'ye ait bir denekte artmış epitelyal kalınlık ölçümü).

4.1.3. Enflamatuar Hücre Sayısı

NKG'ye ait deneklerde hiç nötrofil olmayan alanlar gözlemlendi. Bazı deneklerde epitelyal bütünlüğün bozulduğu alanlarda pürülans ile uyumlu nötrofil kümelenmeleri mevcuttu (Resim 4.2). Cerrahi yapılan tüm gruplarda enflamatuar hücre sayısı NKG'ye göre artmış idi. En fazla artışın HKG'de, en az artışın PRP grubunda olduğu gözlemlendi.



Resim 4.2: Enflamatuar hücre sayımı [A: HKG'ye ait bir denekte nötrofil sayımı (HE X40), B: PRP-G'ye ait bir denekte irin ile uyumlu nötrofil kümelenmesi (HE X20)].

İstatistiksel olarak karşılaştırma yapıldığında; HKG ve SF grubundaki enflamatuar hücre sayısındaki artış NKG'ye göre anlamlı düzeyde idi. PRP grubundaki artış ise NKG'ye göre anlamlı değildi. PRP grubunda normale yakın değerler elde edildi. Ayrıca PRP-G ile HKG arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü [Oneway ANOVA (post-hoc test: Tukey HSD)] (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Enflamatuar hücre sayısının gruplara göre dağılımı (AO: Aritmetik Ortalama, SS: Standart Sapma).

	AO	SS	P Değeri
SF-G	10,086	7,2626	SFG-NKG p=0,012
PRP-G	4,829	2,8529	HKG-NKG p=0,002
HKG	11,886	4,3280	PRPG-HKG p=0,03
NKG	2,400	1,2095	PRPG-NKG p>0,05

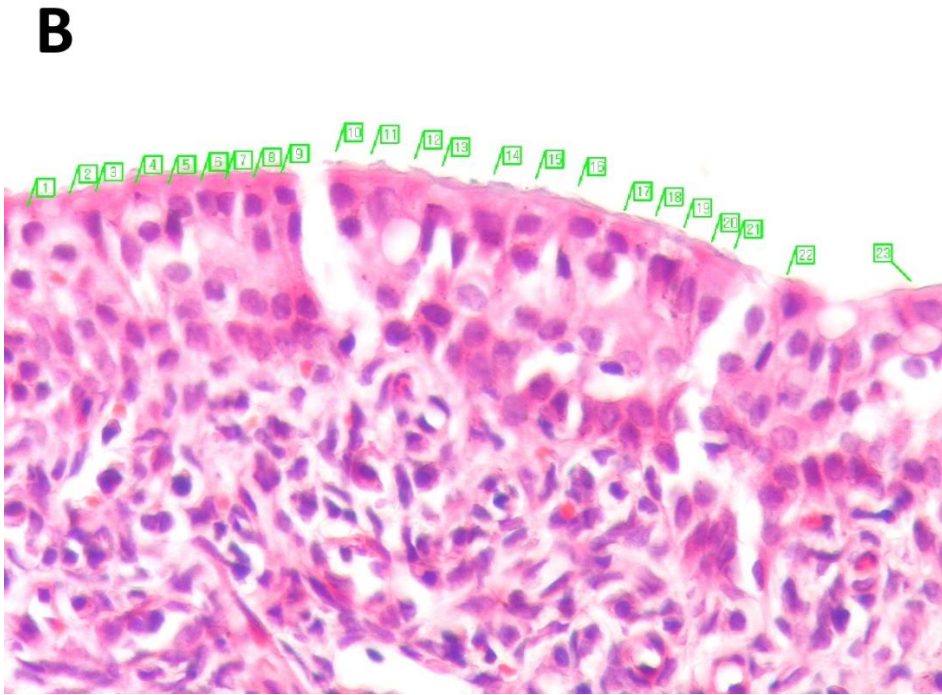
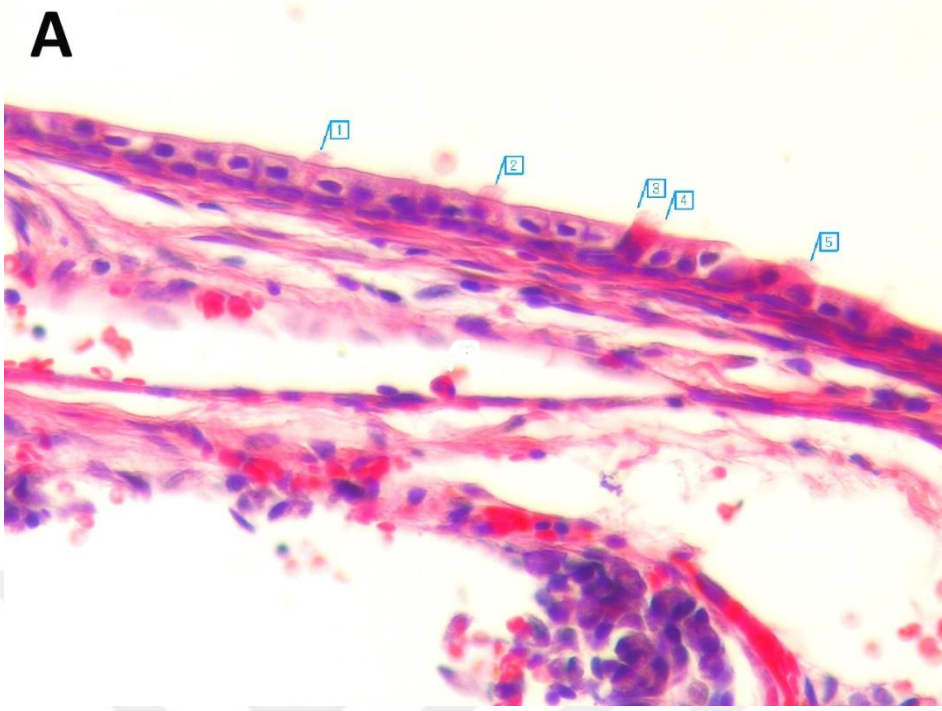
4.1.4. Siliyer Hücre Sayısı

Siliyer hücre sayısının cerrahi uygulanan grupların tümünde (PRP-G, SF-G, HKG) NKG'ye göre daha fazla olduğu görüldü. NKG'a en yakın değerler PRP grubunda gözlemlendi (Resim 4.3).

Gruplar arasında istatistiksel olarak karşılaştırma yapıldığında; SF-G ile PRP-G arasında, SF-G ile NKG arasında ve HKG ile NKG arasında anlamlı fark tespit edildi. SF-G'deki hücre sayısını PRP-G'ye göre anlamlı düzeyde yüksekti. PRP-G'deki siliyer hücre sayısı NKG'ye göre yüksek fakat aralarında anlamlı fark yoktu (Tablo 4.4) [Oneway ANOVA (post-hoc test: Tukey HSD)].

Tablo 4.4: Siliyer hücre sayısının gruplara göre dağılımı. (AO: Aritmetik Ortalama, SS: Standart Sapma)

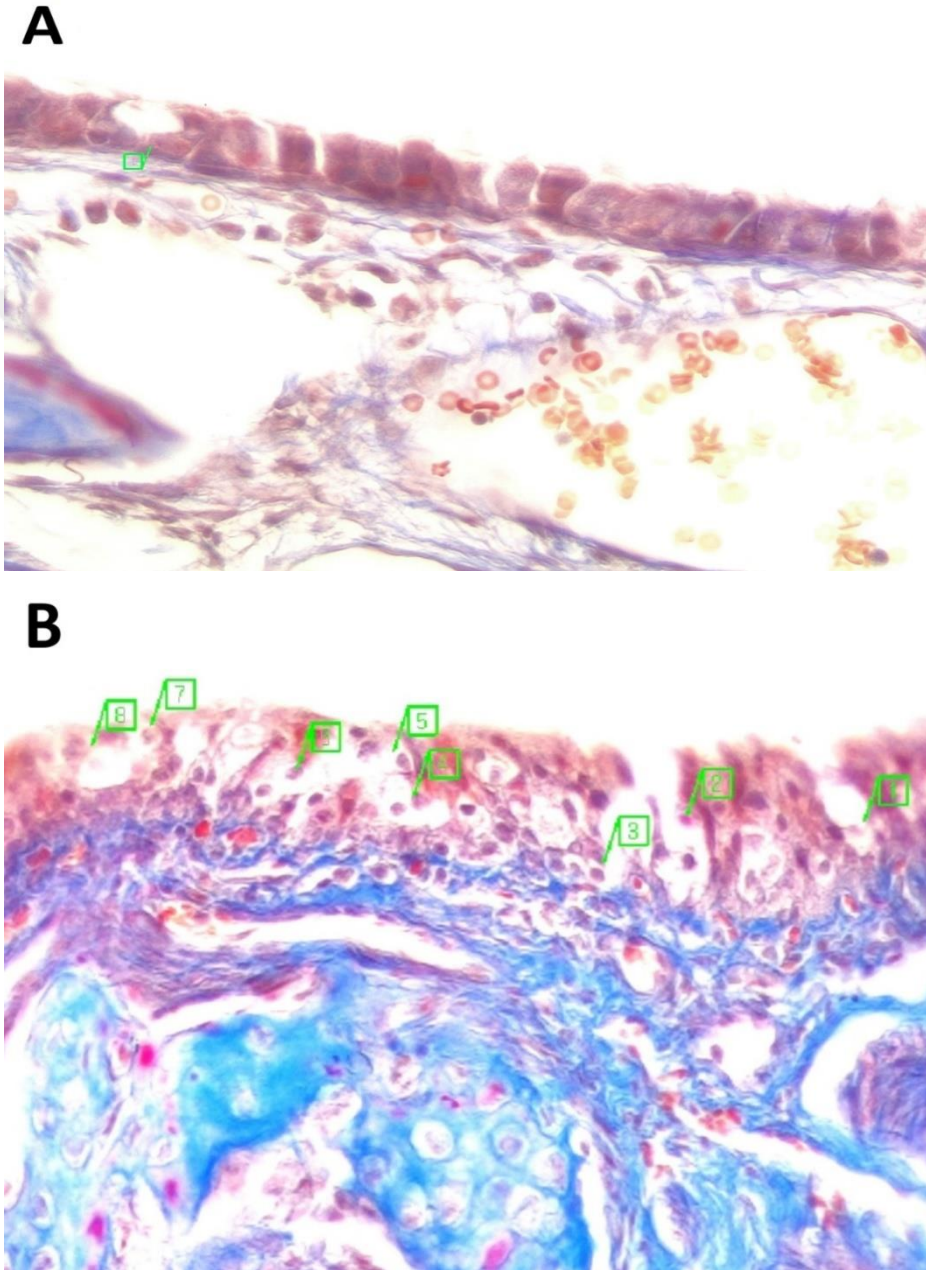
	AO	SS	P Değeri
SF-G	49,150	6,5280	SFG-PRPG p=0,039
PRP-G	41,229	7,0875	SFG-NKG p=0,001
HKG	45,013	2,6090	HKG-NKG p=0,024
NKG	36,486	4,0313	PRPG-NKG p>0,05 PRPG-HKG p>0,05



Resim 4.3. Deneklere ait siliyer hücre sayımları (HE X40) (A: NKG'ye ait bir denekte siliyer hücre sayımı, B: PRP grubuna ait bir denekte artmış siliyer hücre sayısı).

4.1.5. Goblet Hücre Sayısı

Goblet hücre sayılarına bakıldığında sadece SF-G ile HKG arasında anlamlı fark yoktu. Diğer tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (Resim 4.4).



Resim 4.4: Goblet hücre sayımı (MÜB X40) (A: NKG'ye ait bir denekte goblet hücre sayımı, B: HKG'ye ait bir denekte epitelyal kalınlık artışı ile birlikte goblet hücrelerinde de artış görünmektedir).

Goblet hücre sayısı cerrahi yapılan tüm gruplarda NKG'ye göre anlamlı düzeyde daha fazla idi. PRP grubunda sayı NKG'ye göre anlamlı düzeyde yüksek, HKG ve SF grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olarak ölçüldü (Tablo 4.5) [Oneway ANOVA (post-hoc test: Tukey HSD)].

Tablo 4.5. Goblet hücre sayısının gruplara göre dağılımı (AO: Aritmetik Ortalama, SS: Standart Sapma).

	AO	SS	P Değeri
SF-G	14,475	3,7032	PRPG-NKG p=0,03
PRP-G	8,943	1,7155	PRPG-HKG p=0,001
HKG	16,375	3,0751	SFG-NKG p=0,001
NKG	4,600	1,5011	HKG-NKG p=0,001 PRPG-SFG p=0,003

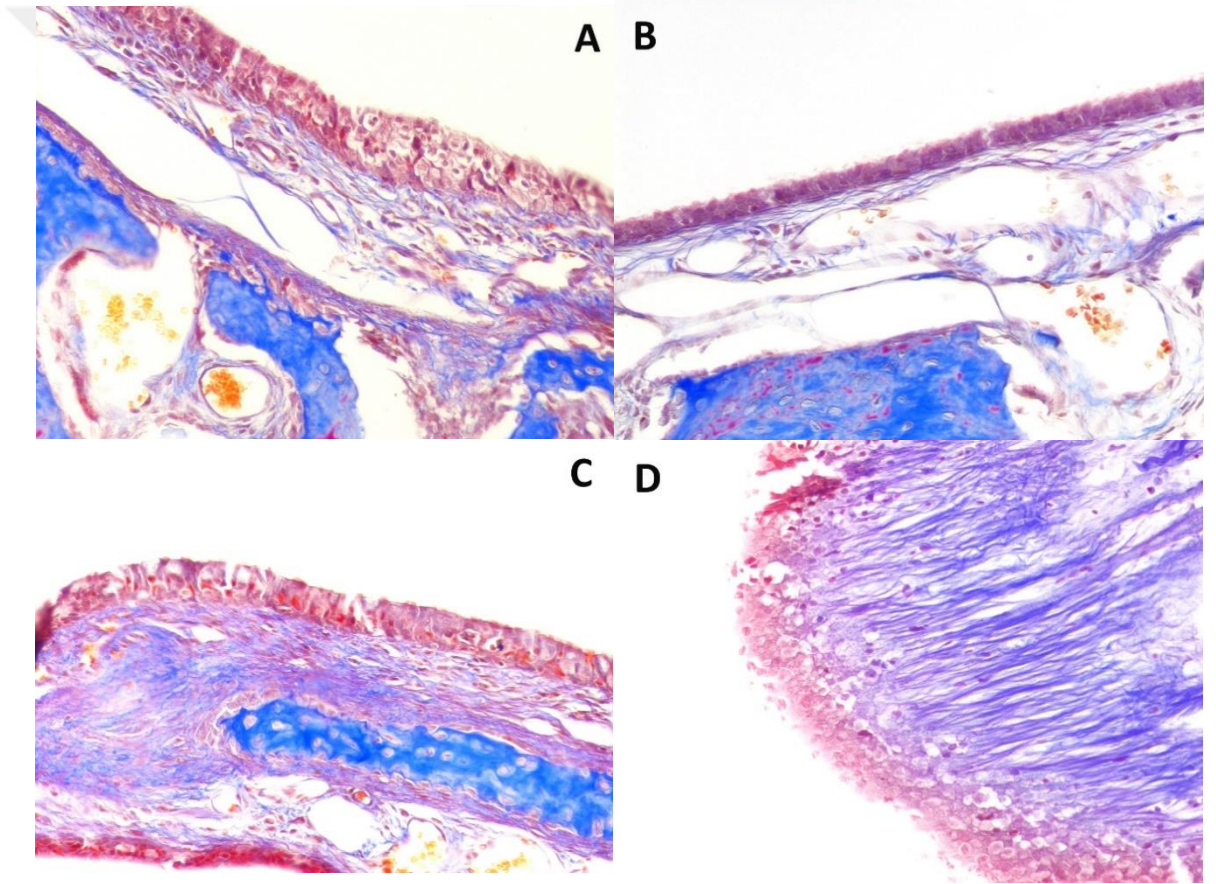
4.1.6. Kollajen Yoğunluğu

HKG ve SF grubuna ait deneklerin bazılarında aşırı artmış kollajen yoğunluğu gözlemlendi (Resim 4.5).

İstatistiksel olarak gruplar arası karşılaştırma yapıldığında, PRP grubunda kollajen yoğunluğu HKG ve SF grubuna oranla anlamlı oranda daha düşük tespit edildi. HKG ile SF grubu arasında ise anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.6) (Ki kare testi).

Tablo 4.6: Kollajen yoğunluğunun gruplara göre dağılımı (n: denek sayısı).

	Parametreler	n	Frekans (%)	P değerleri
SF grubu (n=8)	-	-	0	SFG-HKG p>0,05 PRPG-HKG p=0,018 PRPG-SFG p=0,031
	0	6	75	
	+	2	25	
PRP grubu (n=7)	-	4	57.1	
	0	3	42.9	
	+	-	0	
HKG (n=7)	-	-	0	
	0	3	42.9	
	+	4	57.1	



Resim 4.5: Kollajen yoğunluğu ölçümleri (MÜB X20) (Kollajen fibrilleri mavi renkte boyanması ve epitele paralel seyri ile ayırt edilebilmektedir) (A: NKG'ye ait bir denekte gözlenen normal kollajen yoğunluğu, B: PRP grubuna ait bir denekte gözlenen azalmış kollajen yoğunluğu, C: SF-G'ye ait bir denekte artmış kollajen yoğunluğu, D: HKG'ye ait bir denekte gözlenen aşırı artmış kollajen yoğunluğu).

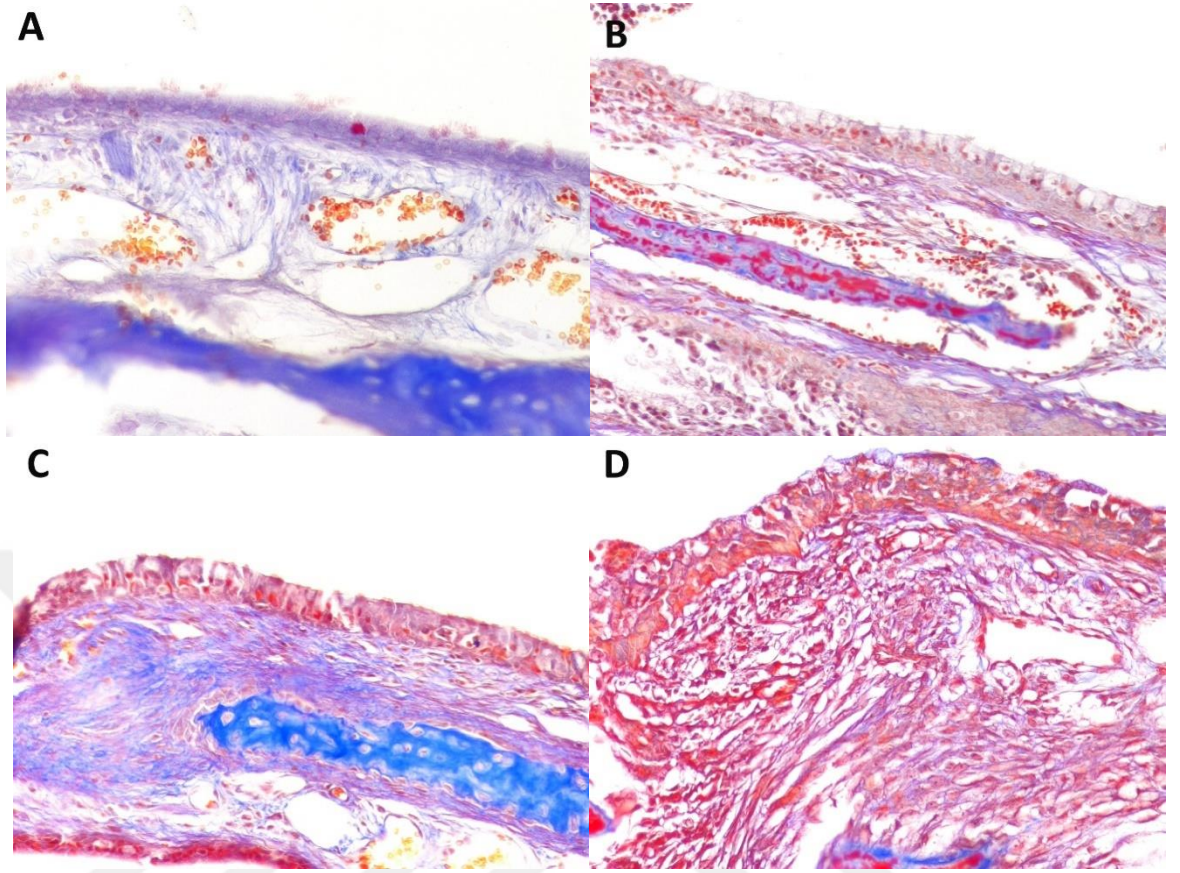
4.1.7. Subepitelyal Fibrozis

HKG ve SF grubuna ait bazı deneklerde subepitelyal fibrozis aşırı artmış idi (Resim 4.6). Bununla birlikte, cerrahi uygulanan tüm gruplarda NKG'ye göre subepitelyal fibrozisin artmış olduğu gözlemlendi.

PRP grubunda HKG ve SF grubuna oranla subepitelyal fibrozisin daha az olduğu gözlemlendi fakat; istatistiksel olarak karşılaştırma yapıldığında gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi (Tablo 4.6) (Ki kare testi).

Tablo 4.7: Subepitelyal fibrozisin gruplara göre dağılımı (n: denek sayısı).

	Parametreler	n	Frekans (%)	P değerleri
SF grubu (n=8)	0	-	0	HKG-SFG p>0,05
	+	2	25	
	++	4	50	
	+++	2	25	
PRP grubu (n=7)	0	-	0	PRPG-HKG p>0,05
	+	4	57,1	
	++	2	28,6	
	+++	1	14,3	
HKG (n=7)	0	-	0	PRPG-SFG p>0,05
	+	3	42,9	
	++	2	28,6	
	+++	2	28,6	



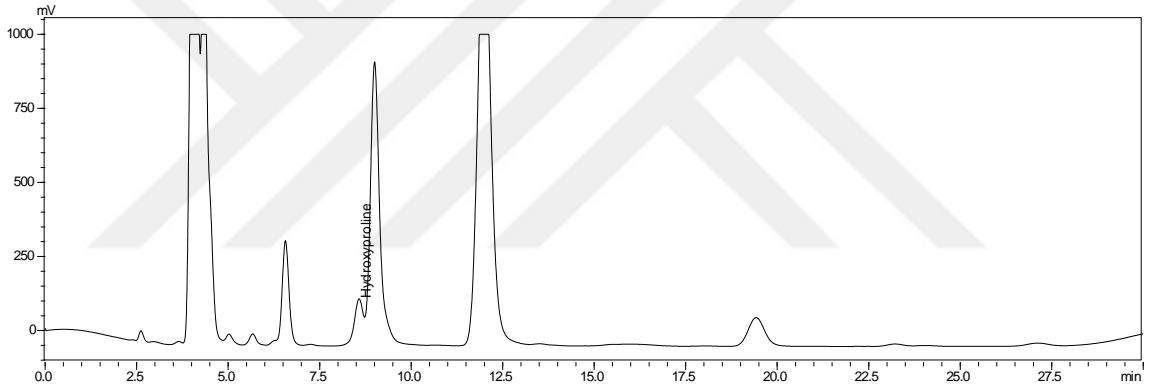
Resim 4.6. Subepitelyal fibrozis ölçümleri (MÜB X20). (A: NKG'ye ait bir denekte subepitelyal fibrozis yokluğu, B: PRP grubuna ait bir denekte hafif artmış subepitelyal fibrozis, C: SF-G'ye ait bir denekte orta derece artmış fibrozis, HKG'ye ait bir denekte şiddetli artmış subepitelyal fibrozis)

4.2. Hidroksipirolin Düzeyleri

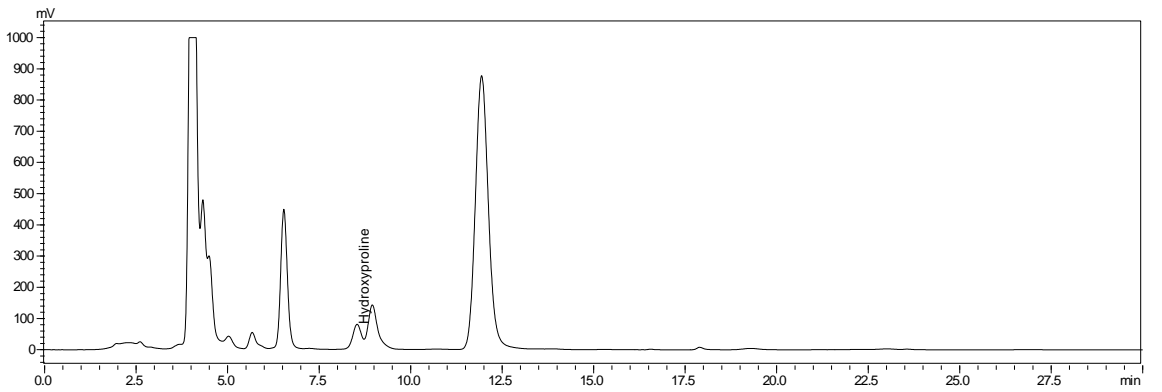
Yaş dokuda hidroksipirolin düzeyleri (mg/g yaş ağırlık) ölçüldüğünde en yüksek değerler HKG'de görülmüş, PRP grubunda HKG ve SF-G'ye oranla anlamlı düzeyde düşük olarak saptanmıştır. SF grubunda ise HKG'ye göre daha düşük düzeyler saptanmış olsa da iki grup arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. (Tablo 4.8) [Oneway ANOVA (post-hoc test: Tukey HSD)]. 3 gruptan birer numuneye ait HPLC-FLD kromatogramları Şekil 4.1, Şekil 4.2, Şekil 4.3'lerde verilmiştir.

Tablo 4.8. Gruplara göre hidroksiprolin düzeyleri.

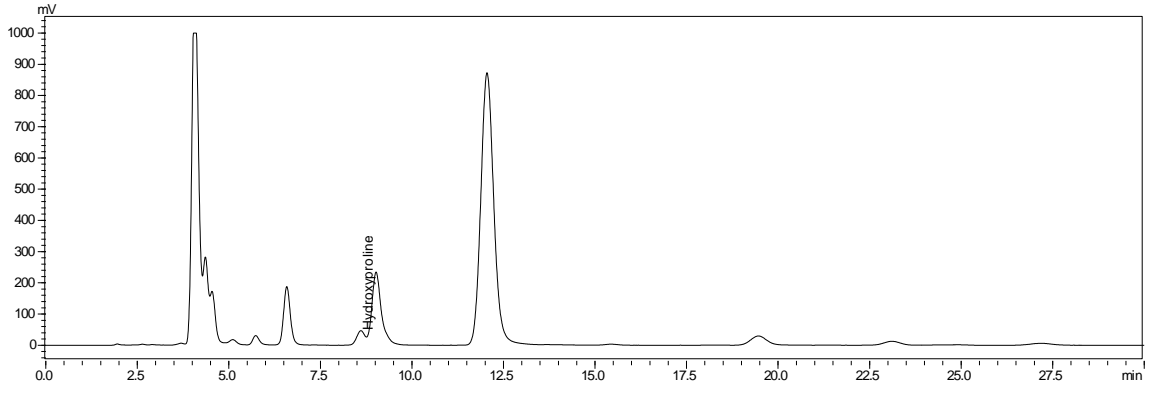
	Ortalama mg/g yaş ağırlık	Std. Sapma mg/g yaş ağırlık	P Değeri
SF-G	299,599	117,908	PRPG-SFG $p>0,039$ PRPG-HKG $p>0,009$
PRP-G	158,033	85,426	SFG-HKG $p>0,05$
HKG	504,566	249,387	



Şekil 4.1. HKG' den bir numuneye ait HPLC-FLD Kromatogramı.



Şekil 4.2 SF-G' den bir numuneye ait HPLC-FLD Kromatogramı.



Şekil 4.3 PRP-G' den bir numuneye ait HPLC-FLD Kromatogramı.

5. TARTIŞMA

Fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi, başta kronik rinosinüzit olmak üzere, nazal polipozis, paranasal bölge tümörleri, hipofiz tümörleri, BOS rinoresi ve ensefalosel tedavisi gibi pek çok hastalıkta tedavi amaçlı uygulanmaktadır. Epistaksis, koanal atrezi, anjiofibrom, thornwaldt kisti tedavisi, septoplasti, dakriorinosistostomi ve türbinoplasti uygulamaları da FESC' nin diğer kullanım alanlarındandır (15, 70).

FESC sonrası, doğru uygulanmış postoperatif bakım, hastaların iyileşme süresini kısaltmakta ve revizyon cerrahisi sıklığını azaltmaktadır (71). Erken postoperatif bakım amacıyla nazal salin irrigasyonu, krut debridmanı, sistemik ve lokal steroidler ve antibiyotikler kullanılabilir (71-74).

Sistemik steroidlerin antienflamatuar etkileri sayesinde, postoperatif dönemde oluşan mukozal ödemi sınırlandırarak, obstrüksiyona bağlı semptomları azalttığını bildiren çalışmalar mevcuttur (73). Ancak yan etki potansiyelleri göz önüne alındığında sistemik steroidlerin sistemik kullanımı tartışmalıdır (75). Topikal steroidler ise antienflamatuar etkileri ve sistemik yan etkilerinin olmaması nedeniyle postoperatif dönemde kullanımı kabul gören en yaygın ajanlardır (74, 76).

Fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi sonrası postoperatif bakımla ilgili literatürde bir görüş birliği yoktur (71). Postoperatif bakımda, sineşilerin azaltılması, nazal fizyolojinin korunması ve kaliteli bir yara iyileşmesi sağlanması amacıyla deneysel olarak birçok antibakteriyel ve antienflamatuar özellik gösteren ajan araştırılmıştır (71). Otojen kan dokusundan elde edilen antibakteriyel, antienflamatuar ve yara iyileşmesi üzerine olumlu etkileri çeşitli çalışmalarla gösterilmiş olan PRP'nin literatürde nazal mukozada iyileşme üzerine etkilerini gösteren çalışma -yaptığımız literatür taramasına göre- bulunmamaktadır. PRP'nin tüm bu etkileri nedeniyle lokal olarak kullanımının nazal mukozada enflamasyonu azaltıp epitelyal kapanmayı hızlandırarak yara iyileşmesini olumlu yönde etkileyeceği hipotezi ile çalışmamız planlanmıştır.

PRP, tam kanın santrifüjü ile elde edilen ve tam kandan daha yüksek platelet konsantrasyonu içeren hücresel plazma komponentidir. Normalde plazmanın hücresel komponenti; %93 eritrosit, %6 platelet ve %1 lökositten oluşur. PRP'de ise normal

tam kana göre 3-5 kat daha yüksek oranda platelet bulunur (11). PRP, sahip olduğu yüksek platelet konsantrasyonu nedeniyle hiperfizyolojik oranda büyüme faktörü içerir. Bu özelliği ile birçok dokuda antibakteriyel, antienflamatuar ve iyileşme sürecini hızlandırıcı etkisi çeşitli hayvan ve insan çalışmalarında gösterilmiştir (11).

Acosta ve ark. (77) tavşanlar üzerinde yaptığı bir çalışmada 10 mm'lik korneal ülser oluşturup, deneklerin gözlerini günlük olarak steril salin ve PRP ile yıkayarak karşılaştırdıkları çalışmada, PRP ile yıkanan grupta korneal iyileşmenin anlamlı olarak daha iyi olduğunu gözlemişlerdir.

Abegão KG ve ark. (78) PRP'nin ciltteki cerrahi yara iyileşmesi üzerine yaptığı çalışmada, cilde oluşturulmuş yaraların fizyolojik solüsyon ve PRP'nin topikal uygulamalarını karşılaştırdığında; PRP uygulanan tavşanlarda 0,3,7,10,14. günlerde morfometrik gelişimini incelemiş olup PRP uygulanan grupta hiçbir yan etki gözlenmeksizin yara iyileşmesinin anlamlı olarak daha hızlı olduğunu bildirmişlerdir.

Liu J. Ve ark. (79) tavşanlarda papainle oluşturulan sinovitin tedavisinde PRP enjeksiyonunun hasarın iyileşmesi ve istenen antienflamatuar etkinlik üzerine anlamlı düzeyde faydalı olduğunu saptamışlardır. Göttgens ve ark. (80) Crohn hastalığı ile ilişkili anal fissür tedavisinde cerrahiye ek olarak PRP enjeksiyonu uygulamasının cerrahi başarısını anlamlı düzeyde arttırdığını belirtmişlerdir.

Şengül ve ark. (81) tavşanlar üzerinde yaptığı deneysel çalışmada kostal kartilaj rezeksiyonu yapılan bölgeye PRP uygulamanın kartilaj yenilenmesinde istatistiksel olarak anlamlı şekilde iyileşmenin daha iyi ve rejenerasyonun daha hızlı olduğunu göstermişlerdir. Oztan ve ark. (82) özefagusta koroziv yanık sonrası PRP tedavisinin oksidatif stres, mukozal iyileşme ve striktür oluşumunun azaltılmasında olumlu etkisi olduğunu göstermişlerdir.

PRP'nin yara iyileşmesi üzerine olumlu etkilerini ortaya koyan deneysel çalışmaların yanı sıra insan çalışmaları da mevcuttur. Ahmed ve ark. (83) diyabetik ayak ülserli 56 hasta ile yaptıkları çalışmada yara bakımı için antiseptik solüsyonlar ile PRP'yi karşılaştırmış, PRP ile istatistiksel anlamda daha iyi sonuçlar elde ettiklerini bildirmişlerdir. El-Anwar ve ark. (84) komplet yarı damak nedeniyle cerrahi yapılan 44 çocuk hastada yaptıkları çalışmada, cerrahi esnasında nazal ve oral mukozal sınır arasına PRP uygulanan grupta oronazal fistülün azaldığını ve velofarengial

kapanmanın anlamlı oranda arttığını göstermişlerdir.

Fouad ve ark. (85) yağ miringoplasti yapılan 69 hastalık çalışmalarında greft materyaline PRP eklenen hastalarda pür grefte göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek başarı oranları elde etmişlerdir.

PRP'nin klinik araştırmalar dışında rutin tedavi yöntemi olarak kullanıldığı bazı hastalıklar da mevcuttur. Androjenik alopesi için tedavi yöntemlerinden biri olarak kabul edilen PRP enjeksiyonunun Oth ve ark.'nın (86) yaptığı literatür taramasına göre 7 klinik çalışmanın hepsinde tedavide etkili olduğu bildirilmiştir.

İntraartikuler PRP enjeksiyonu, diz osteoartritinde güvenli ve etkin bir tedavi seçeneğidir (87). Tedavide hyaluronik asit ile benzer etkinlikte olduğu hatta, düşük dereceli osteoartritli genç hastalarda daha etkili olduğu bildirilmiştir (87).

Diskojenik bel ağrılarında da PRP enjeksiyonunun etkili bir tedavi yöntemi olduğu bilinmektedir (88). Mohammed ve ark.'nın (88) yaptığı literatür taramasına göre PRP enjeksiyonu diskojenik bel ağrılarında güvenli etkili ve akılcı bir tedavi modalitesi olduğu bildirilmiştir.

Günümüze kadarki literatürde çok çeşitli materyallerin nazal mukozal iyileşme üzerine etkilerini araştıran deneysel ve klinik çalışmalar mevcuttur.

Yılmaz ve ark.'nın (89) ratlar üzerinde yaptığı çalışmada; sistemik olarak verilen n-asetilsisteinin goblet hücre kaybını azaltıp enflamatuar hücre göçünü azalttığı, ayrıca subepitelyal kalınlık indeksini de azaltarak nazal mukozadaki yara iyileşmesi üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir.

Cassano ve ark.'nın (90) yaptığı çalışmada endoskopik türbinoplasti (konka redüksiyonu) yapılan hastalarda postop; hyalüronik asitli nazal yıkamanın, sadece salin irrigasyona oranla mukosilyer transport zamanını kısaltıp mukozal hücre rejenerasyonunu hızlandırdığı, dolayısı ile mukozal iyileşmeye olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir.

Rezaeian (91) nazal polipozis nedeniyle FESC yapılan hastalarda sprey kriyoterapi uygulamanın mukozal iyileşme oranlarını arttıran ucuz ve efektif bir yöntem olduğunu belirtmiştir.

Grzeskowiak ve ark. (92) FESC yapılan hastalarda antibiyotik ve steroid emdirilmiş çözünebilir tampon uygulamanın salin ile ıslatılan tamponlara oranla, postop endoskopik muayene skorlarına bakıldığında daha iyi bir iyileşme sağladığı, ayrıca hasta memnuniyetine göre daha olumlu sonuçlar verdiği belirtilmiştir.

Testa ve ark. (93) kronik rinosinüzit nedeniyle FESC yapılan hastalarda topikal gomenol yağı ile topikal E vitamini uygulamasını karşılaştırmış, E vitamini uygulamanın, sinonazal mukozanın restorasyon sürecini hızlandırdığını ve iyileşme üzerine diğer tedaviye oranla daha etkili olduğunu göstermişlerdir.

Choi ve ark. (94) tavşanlarda yaptığı deneysel bir çalışmada septal perforasyona silastik kılıf uygulamanın, iyileşmenin hızlanmasına öncülük ederek anlamlı düzeyde erken kapanma sağladığını bildirmişlerdir.

Chan ve ark. (95) tavşanlarda yaptığı deneysel bir çalışmada maksiller sinüste hasarlanmış alana; hepatosit büyüme faktörü emdirilmiş spongostan tampon uygulamanın salin emdirilmiş tampona oranla özellikle ilk 3 gün için, fibrozisi azalttığı yara iyileşmesi ve siliyogenezisi hızlandırdığını gözlemlemişlerdir.

Sun ve ark. (35) tavşanlarda maksiller sinüs medial duvarında 4 milimetrelik açıklık oluşturmuşlar ve herhangi bir tedavi uygulamadan 2, 4, 6, 8, 10 ve 14. günlerde denekleri incelemişlerdir. Dördüncü günde maksiller sinüs medial duvarındaki açıklığın önemli ölçüde, 14. günde ise tamamen kapandığını bildirmişlerdir. Kollajen depozisyonunun ise rejenere olan mukozada giderek arttığını ve 14. ünde en fazla olduğunu belirtmişlerdir. Forsgren ve ark. (96), tavşan maksiller sinüsünde reepitelizasyonun 14 günde tamamlandığını, ancak reaktif hücresel olayların, fibroblast proliferasyonu ve doku remodellinginin bu sürede hala devam ettiğini bildirmişlerdir. Proctor ve ark. (34), tavşan maksiller sinüsü medial duvarında hasar oluşturduktan sonra hyalüronatın yara iyileşmesi üzerine etkisini 14 ve 21. günlerde incelemişler ve her iki zaman diliminde yara boyutu ve histopatolojik görünümün benzer olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda epitelyal hücrelerin, epitelyal ve subepitelyal kalınlıkların da incelenmesi planlandığı için histopatolojik incelemeler bu literatür bilgilerinin ışığında, epitelyal kapanmanın tamamlandığı 14. günde yapılmıştır.

Nazal ve paranazal sinüs mukozası iyileşmesi üzerine yapılan çalışmalarda,

mukoza hasar oluşturmak için tanımlanmış farklı yöntemler mevcuttur. Maksiller sinüs medial duvarında hasar oluşturma, fırça ile hasarlanma, forceps ile hasarlanma gibi teknikler kullanılmıştır (34, 35, 67, 74). Punch forceps ile hasar oluşturmanın, gerçekte uygulanan endoskopik endonazal girişimlerdeki hasarlanmaya en yakın tipte hasar oluşturacağını düşünmekteyiz. Bu nedenle alışmamızda, Bayraktar ve ark.'nın (74) kullandığı prosedüre uygun olarak, standart 3 mm'lik punch forceps ile tüm deneklerin ventral konkasında aynı derinlikte mukoza hasarlar oluşturulmuştur. Ayrıca ventral konkaların kıvrımlı yapıları nedeniyle spesmen materyalleri incelenirken hasarlı bölgenin ayırımının kolaylıkla yapılabilirdiğini gözlemledik.

Khalmuratova ve ark. (97) ratların nazal mukozasının iyileşme evrelerini ortaya koymak için yaptıkları çalışmada, deneklerin nazal mukozasına fırça ile hasar verip, rastgele gruplara ayırdıkları denekleri, hasarlanmadan 1 saat, 2, 5, 14, 28 gün sonra sakrifiye etmişlerdir. İyileşmenin evrelerini günlere göre ortaya koyan bu çalışmada histopatolojik inceleme için epitelyal ve subepitelyal kalınlık, enflamatuar hücre, goblet hücresi, siliyer hücre ve subepitelyal fibrozis indeksleri oluşturulmuştur (97). Bu parametreler ile yara iyileşmesinin evrelerini ortaya koydukları çalışma, sonradan yapılan nazal mukoza iyileşme üzerine yapılmış diğer çalışmalara ışık tutmuştur (89, 98, 99). Çalışmamızdaki histopatolojik inceleme kriterleri bu nedenle Khalmuratova ve ark.'nın (97) metoduna göre dizayn edilmiştir. Bu kriterlere ek olarak kollajen yoğunluğu histolojik olarak incelenmiş, yaş dokuda hidrokspirolin düzeyleri de ölçülerek çalışmaya özgünlük katılması hedeflenmiştir.

Çalışmamızdaki parametreler değerlendirildiğinde; epitelyal kalınlıkta HKG ve SF-G'de NKG'ye göre anlamlı düzeyde fark mevcuttu. PRP-G ile NKG arasında ise anlamlı fark yoktu. PRP-G ile NKG arasında anlamlı fark olmaması PRP uygulamanın normale yakın düzeyde epitelyal iyileşme sağladığını göstermektedir. Subepitelyal kalınlıkta ise gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

İnflamatuar hücre yoğunluğuunda PRP-G'de HKG'ye göre anlamlı düzeyde azalma gözlenmiş ve PRP-G ile NKG arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır. Bu bulgular ışığında PRP'nin nazal mukozada uygulanmasının normale yakın bir enflamatuar hücre yoğunluğu sağlaması, antienflamatuar etkinliği olduğunu düşündürmektedir.

Bir diğerk parametre siliyer hücre sayısıdır. Siliyer hücre sayısında SF-G ve HKG'de NKG'ye göre anlamlı düzeyde fark varken, PRP-G ile NKG arasında anlamlı fark saptanmadı. Goblet hücresi sayımında ise cerrahi uygulanan tüm gruplar ile NKG arasında anlamlı fark mevcuttu. Buna karşın cerrahi uygulanan gruplar arasında PRP-G'de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde normale daha yakın değerler görülmesi; PRP-G'de kontrol gruplarına oranla epitelyum yenilenmesinin daha iyi olduğu göstermektedir. Bu sonuçlar, PRP'nin mukus salgılama ve siliyer fonksiyonların korunmasında etkili olduğunu ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda subepitelyal fibrozis cerrahi uygulanan tüm gruplarda artmış, fakat gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Kollajen yoğunluğuna bakıldığında ise cerrahi uygulanan gruplar arasında PRP-G'de anlamlı düzeyde azalma gözlenmiştir. Khalmuratova ve ark (97) epitelyal kapanmanın iyileşmenin 14. gününde tamamlandığını, fakat subepitelyal fibrozisin 28. günde azaldığını göstermiştir. Çalışmamızda tüm denekler 14. günde sakrifiye edilmiş olup, bu nedenle PRP'nin subepitelyal fibroze tam olarak etkili olmadığını söylemek güçtür. Kollajen yoğunluğunun diğerk gruplara göre daha az olması PRP'nin subepitelyal fibrozisi de azaltmaya etkili olabileceğini düşündürmektedir. Daha fazla denek ile 28. günde yapılacak olan araştırmaların, PRP'nin fibrozis üzerine etkisini daha iyi göstereceğini düşünmekteyiz.

Hidroksipirolin insan vücudunda sadece kollajenin yapısında bulunan bir aminoasittir (63). Bu nedenle hidroksipirolinin yaş dokudaki düzeyleri, bulunduğu dokudaki kollajen metabolizması hakkında önemli bilgiler vermektedir (63). Kollajen yara iyileşmesinde aktif rol alan en önemli proteinlerden biridir. Hasarlı dokuda kollajen miktarının düzeylerinin değerlendirilmesi doku tiplerine göre değişmektedir. İyileşen dokuda hidroksipirolin düzeyleri ölçümleri yüksek veya düşük olmasının yorumu yazarlara göre farklılık göstermektedir. Örneğin Temiz ve ark. (66) kolon mukozası üzerindeki yara iyileşmesini araştırdıkları çalışmada hidroksipirolin düzeylerinin yüksek çıkmasını iyileşmenin hızlı ve kaliteli olduğu yönünde yorumlamışlardır. Diğerk yandan; bazı organlarda yara sonrası iyileşme sırasında aşırı üretilen kollajen, fibrozis göstergesi olup sineşilere neden olmakta ve organ fizyolojisini bozmaktadır (100). Özbayoğlu ve ark. (100) ratlarda yaptıkları deneysel

çalışmada özefagusta ölçülen hidrokspirolin düzeylerinin düşük olmasını fibrozis, striktür ve sineşi riskinin azalması yönünde yorumlanmıştır.

Nazal mukozadaki iyileşme üzerine yapılmış çalışmalarda hidrokspirolin düzeylerine ilk bakan Bayraktar ve ark. (74) olmuştur. Bayraktar ve ark.'a (74) göre nazal mukozada ölçülen yüksek hidrokspirolin düzeyleri yara iyileşmesi açısından olumlu bir kriter olarak kabul edilmiştir. Fakat bize göre endonazal cerrahi girişimler sonrası sineşi oluşumu istenmeyen bir durum olduğundan, kollajen yoğunluğunun az olması yara iyileşmesinin lehine olacaktır. Bu nedenle hidrokspirolin düzeylerinin düşük tespit edilmesi de kollajen yoğunluğunun az olduğuna işaret ettiği için iyi sonuç göstergesi olarak sayılabilmektedir. Bu çalışmadaki sonuçlar değerlendirildiğinde, PRP grubunda hidrokspirolin düzeyleri HKG ve SF grubuna göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır. Bu durum histopatolojik incelemedeki kollajen yoğunluğu ölçümlerimiz ile de korelasyon göstermektedir. Likit kromatografi ölçümleri ve histopatolojik incelemelerin ikisinde de kollajen miktarının az tespit edilmesi, submukozal PRP enjeksiyonunun yara iyileşmesi aşamasında burun içinde sineşi oluşumlarını azaltacağını düşündürmektedir.

Çalışmamız; PRP'yi hasarlanmış nazal mukozada submukozal olarak uygulamanın antienflamatuar, epitelyal kapanmayı arttırıcı, nazosilyer fonksiyonları koruyucu ve sineşi oluşumunu azaltıcı etkisi olduğunu göstermiştir. PRP'nin otojen kan dokusunda hazırlanması nedeniyle alerjik reaksiyon veya yabancı cisim reaksiyonu gibi istenmeyen yan etkilerinin olmayışı, kolay hazırlanabilir ve ucuz oluşu nedeniyle, endoskopik endonazal cerrahi girişimlerde kullanılabilir bir materyal olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamız, deneysel modelde PRP'nin etkinliğini göstermiş olup pratikte kullanılabilir bir metod haline gelebilmesi için ileride yapılacak insan çalışmalarına ışık tutacaktır.

6. SONUÇLAR

1. Cerrahi yapılan tüm gruplarda epitelyal kalınlık normale göre artmış idi. Cerrahi kontrol grupları (SF-G, HKG) ile normal kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunurken PRP grubu ile NKG arasında anlamlı fark yoktu.
2. Cerrahi yapılan tüm gruplarda subepitelyal kalınlık artmış idi. En az artış PRP grubunda gözlemlendi, fakat gruplar arasında anlamlı fark yoktu.
3. Cerrahi yapılan tüm gruplarda enflamatuar hücre sayısı normale göre artmış idi. Cerrahi kontrol grupları (SF-G, HKG) ile normal kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunurken PRP grubu ile NKG arasında anlamlı fark yoktu.
4. Cerrahi yapılan tüm gruplarda siliyer hücre sayısı normale göre artmış idi. Cerrahi kontrol grupları (SF-G, HKG) ile normal kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunurken PRP grubu ile NKG arasında anlamlı fark yoktu.
5. Cerrahi yapılan tüm gruplarda goblet hücre sayısı normale göre anlamlı düzeyde artmış idi. En az artış PRP grubunda gözlemlendi.
6. PRP grubunda cerrahi yapılan diğer gruplara göre kollajen yoğunluğunun anlamlı düzeyde düşük olduğu gözlemlendi.
7. Cerrahi yapılan tüm gruplarda subepitelyal fibrozis artmış idi. En az artışın PRP grubunda olduğu gözlemlendi fakat, gruplar arasında anlamlı fark yoktu.
8. PRP grubunda SF-G ve HKG'ye göre yaş dokuda hidroksipiroin ölçümleri anlamlı düzeyde düşük bulundu, SF-G ile HKG arasında ise anlamlı fark saptanmadı.

7. KAYNAKLAR

1. David WK. Technical Innovations and the Evolution of Endoscopic Sinus Surgery. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*. 2006;115(9_suppl):3-12.
2. Gonen L, Monteiro E, Klironomos G, Alghonaim Y, Vescan A, Zadeh G, et al. Endoscopic Endonasal Repair of Spontaneous and Traumatic Cerebrospinal Fluid Rhinorrhea. *Neurosurgery Clinics*. 2015;26(3):333-48.
3. Koechlin N, Briner H, Simmen D, Reisch R. Advances in the surgical treatment of tumors of the pituitary region: rhino-neurosurgical transnasal endoscopic surgery. *Hno*. 2014;62(11):793-9.
4. Rombaux P, de Toeuf C, Hamoir M, Eloy P, Bertrand B, Veykemans F. Transnasal repair of unilateral choanal atresia. *Rhinology*. 2003;41(1):31-6.
5. Saniasiaya J, Abdullah B, Husain S, Wang DY, Wan Mohammad Z. Primary endoscopic endonasal dacryocystorhinostomy for pediatric nasolacrimal duct obstruction: A systematic review. *American journal of rhinology & allergy*. 2017;31(5):328-33.
6. Stankiewicz JA. Nasal endoscopy and control of epistaxis. *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery*. 2004;12(1):43-5.
7. Albu S, Trombitas V, Vlad D, Emanuelli E. The influence of spray cryotherapy on wound healing following endoscopic sinus surgery in chronic rhinosinusitis. *The Laryngoscope*. 2016;126(1):25-32.
8. Dhurat R, Sukesh MS. Principles and Methods of Preparation of Platelet-Rich Plasma: A Review and Author's Perspective. *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery*. 2014;7(4):189-97.
9. Fréchette JP, Martineau I, Gagnon G. Platelet-rich Plasmas: Growth Factor Content and Roles in Wound Healing. *Journal of Dental Research*. 2005;84(5):434-9.
10. Anitua E, Andia I, Ardanza B, Nurden P, Nurden AT. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. *Thrombosis and haemostasis*. 2004;91(1):4-15.
11. Nurden AT, Nurden P, Sanchez M, Andia I, Anitua E. Platelets and wound healing. *Frontiers in bioscience : a journal and virtual library*. 2008;13:3532-48.

12. Cavallo C, Roffi A, Grigolo B, Mariani E, Pratelli L, Merli G, et al. Platelet-rich plasma: the choice of activation method affects the release of bioactive molecules. *BioMed research international*. 2016;2016.
13. Walsh EW, Kern CR. Sinonazal Bölgenin Anatomisi, Fonksiyonu ve Değerlendirilmesi 2011. 308-11 p.
14. Önerci M. Endoskopik Sinüs Cerrahisi 1999. 1-12 p.
15. Hulett K, Stankiewicz J. Primer Sinüs Cerrahisi. Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Richardson MA, Schuller DE, eds Koç C, çev ed Cummings Otolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi, 4 Baskı (içinde) Güneş Tıp Kitapevi. 2007:1229-53.
16. Youngs R. Nazal Kavite. Youngs R, Evans K, Watson M eds Dursun AN çev ed Paranasal Sinüsler Cerrahi Anatomi El Kitabı (içinde) AND. 2006:27-41.
17. Skinner D, White P. Anterior Etmoid ve Frontal Sinüsler. Youngs R, Evans K, Watson M eds Dursun AN çev ed Paranasal Sinüsler Cerrahi Anatomi El Kitabı (içinde) AND. 2006:43-69.
18. Bolger W. Paranasal Sinüslerin Anatomisi. Kennedy DW, Bolger WE, Zinreich SJ, eds Özkarataş H, çev ed Sinüs hastalıkları (içinde) Nobel Tıp Kitabevleri. 2003:1-10.
19. Valvassori G, Mafee M, Carter B. Imaging the Head and Neck: Nasal Cavity and Paranasal Sinuses. Thieme. 1995;15:248-329.
20. Yousem DM, Kennedy DW, Rosenberg S. Ostiomeatal complex risk factors for sinusitis: CT evaluation. *The Journal of otolaryngology*. 1991;20(6):419-24.
21. Stammberger H. Functional Endoscopic Sinus Surgery. Philadelphia: BC Decker. 1991:49-88.
22. Setliff III RC, Catalano PJ, Catalano LA, Francis C. An anatomic classification of the ethmoidal bulla. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*. 2001;125(6):598-602.
23. Tekdemir İ. Paranasal Sinüslerin Anatomisi. Koç C, ed Temel Rinoloji (içinde) Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri. 2009:9-16.
24. Wood S. Maksiller Sinüs. Youngs R, Evans K, Watson M eds Dursun AN çev ed Paranasal Sinüsler Cerrahi Anatomi El Kitabı (içinde) AND. 2006:71-89.

25. Tomovic S, Esmaeili A, Chan NJ, Shukla PA, Choudhry OJ, Liu JK, et al. High-resolution computed tomography analysis of variations of the sphenoid sinus. *Journal of neurological surgery Part B, Skull base.* 2013;74(2):82-90.
26. Passali D, Passali GC, Passali FM. Physiology of the Paranasal Sinuses. In: Levine H and Clemente MP, eds *Sinus Surgery Endoscopic And Microscopic Approaches* New York: Thieme. 2005:57-63.
27. Drakee-Lee AB. Physiology of the Nose and Paranasal Sinuses. In: Maccay IS and Bull TR, eds *Scott-Brown's Diseases of the Ear, Nose and Throat* Boston: Butterworths Heinemann Ltd. 1987:162-87.
28. Ballenger JJ. Anatomy and Physiology of the Nose and Paranasal Sinuses. In: Snow Jr JB and Ballenger JJ, eds *Ballenger's Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery* Hamilton: BC Decker Inc. 2003:547-60.
29. Meyerhoff WL, Schaefer SD. Physiology of the Nose and Paranasal Sinuses. In: Paparella MM, eds *Otolaryngology* Philadelphia: WB Saunders Co. 1991:319-22.
30. Gluckman JL, Rice DH. Physiology. In: Donald PJ and Gluckman JL, eds *The Sinuses* New York: Raven Press. 1999:49-55.
31. Watelet JB. Fibrogenic growth factors and metalloproteinases during wound healing after sinus surgery. *Universiteit Ghent Ghent.* 2004:11-220.
32. Perko D, Karin RR. Nasoantral windows: an experimental study in rabbits. *Laryngoscope.* 1992;102(3):320-6.
33. Köybaşıoğlu A, İleri F, Beder L, İnal E. Tavşan maksiller sinüs anatomisi. *Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi.* 1997;5:41-4.
34. Proctor M, Proctor K, Shu XZ, McGill LD, Prestwich GD, Orlandi RR. Composition of hyaluronan affects wound healing in the rabbit maxillary sinus. *American journal of rhinology.* 2006;20(2):206-11.
35. Sun X, Wang D, Yu H, Hu L. Serial cytokine levels during wound healing in rabbit maxillary sinus mucosa. *Acta oto-laryngologica.* 2010;130(5):607-13.
36. Craigie EH. *Bensley's Practical Anatomy of the Rabbit.* Toronto: University of Toronto Press. 1969.
37. Wigand ME. *Endoscopic Surgery of the Paranasal Sinuses and Anterior Skull Base.* New York: Thieme Medical Publishers. 1990.

38. Huerter JV, Jr. Functional endoscopic sinus surgery and allergy. *Otolaryngologic clinics of North America*. 1992;25(1):231-8.
39. Messerklinger W. *Endoscopy of the Nose* München: Urban and Schwarzenberg. 1978.
40. Chandra RK, Conley DB, Kern RC. Evolution of the endoscope and endoscopic sinus surgery. *Otolaryngologic clinics of North America*. 2009;42(5):747-52, vii.
41. Watelet JB, Bachert C, Gevaert P, Van Cauwenberge P. Wound healing of the nasal and paranasal mucosa: a review. *American journal of rhinology*. 2002;16(2):77-84.
42. 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. *The Journal of experimental medicine*. 1990;172(5):1391-401.
43. Deuel TF, Senior RM, Huang JS, Griffin GL. Chemotaxis of monocytes and neutrophils to platelet-derived growth factor. *The Journal of clinical investigation*. 1982;69(4):1046-9.
44. 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. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1994;91(8):2890-94.
45. Schultz G, Rotatori DS, Clark W. EGF and TGF-alpha in wound healing and repair. *Journal of cellular biochemistry*. 1991;45(4):346-52.
46. Senior BA, Kennedy DW, Tanabodee J, Kroger H, Hassab M, Lanza D. Long-term results of functional endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope*. 1998;108(2):151-7.
47. Ramadan HH. Surgical causes of failure in endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope*. 1999;109(1):27-9.

48. Plachokova AS, Nikolidakis D, Mulder J, Jansen JA, Creugers NH. Effect of platelet-rich plasma on bone regeneration in dentistry: a systematic review. *Clinical oral implants research*. 2008;19(6):539-45.
49. Dhillon RS, Schwarz EM, Maloney MD. Platelet-rich plasma therapy - future or trend? *Arthritis research & therapy*. 2012;14(4):219.
50. Sunitha Raja V, Munirathnam Naidu E. Platelet-rich fibrin: evolution of a second-generation platelet concentrate. *Indian journal of dental research : official publication of Indian Society for Dental Research*. 2008;19(1):42-6.
51. Mehta S, Watson JT. Platelet rich concentrate: basic science and current clinical applications. *Journal of orthopaedic trauma*. 2008;22(6):432-8.
52. Arora NS, Ramanayake T, Ren YF, Romanos GE. Platelet-rich plasma: a literature review. *Implant dentistry*. 2009;18(4):303-10.
53. Golebiewska EM, Poole AW. Platelet secretion: From haemostasis to wound healing and beyond. *Blood Reviews*. 2015;29(3):153-62.
54. DeLong JM, Beitzel K, Mazzocca AD, Shepard D, Roller BL, Hanypsiak BT. Update on platelet-rich plasma. *Current Orthopaedic Practice*. 2011;22(6):514-23.
55. Woodell-May JE, Ridderman DN, Swift MJ, Higgins J. Producing accurate platelet counts for platelet rich plasma: validation of a hematology analyzer and preparation techniques for counting. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2005;16(5):749-56.
56. Sánchez M, Anitua E, Orive G, Mujika I, Andia I. Platelet-rich therapies in the treatment of orthopaedic sport injuries. *Sports medicine*. 2009;39(5):345-54.
57. Grageda E. Platelet-rich plasma and bone graft materials: a review and a standardized research protocol. *Implant dentistry*. 2004;13(4):301-9.
58. Carlson NE, ROACH RB. Platelet-rich plasma: clinical applications in dentistry. *The Journal of the American Dental Association*. 2002;133(10):1383-6.
59. Yuan T, Zhang C-Q, Wang JH. Augmenting tendon and ligament repair with platelet-rich plasma (PRP). *Muscles, ligaments and tendons journal*. 2013;3(3):139.
60. Patel S, Dhillon MS, Aggarwal S, Marwaha N, Jain A. Treatment with platelet-rich plasma is more effective than placebo for knee osteoarthritis: a prospective, double-blind, randomized trial. *The American journal of sports medicine*. 2013;41(2):356-64.

61. Buza P. Case studies Platelet Rich Plasma (Thrombografit PRP). Spacecoast Aromedical Institute Erişim tarihi. 2005;12.
62. Man D, Plosker H, Winland-Brown JE. The use of autologous platelet-rich plasma (platelet gel) and autologous platelet-poor plasma (fibrin glue) in cosmetic surgery. *Plastic and reconstructive surgery*. 2001;107(1):229-37; discussion 38-9.
63. Madden JW, Peacock EE. Studies on the biology of collagen during wound healing. 3. Dynamic metabolism of scar collagen and remodeling of dermal wounds. *Annals of Surgery*. 1971;174(3):511-20.
64. Stegemann H, Stalder K. Determination of hydroxyproline. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 1967;18(2):267-73.
65. Iyyam Pillai S, Palsamy P, Subramanian S, Kandaswamy M. Wound healing properties of Indian propolis studied on excision wound-induced rats. *Pharmaceutical Biology*. 2010;48(11):1198-206.
66. Temiz M, Aslan A, Canbolant E, Hakverdi S, Polat G, Uzun S, et al. Effect of propolis on healing in experimental colon anastomosis in rats. *Advances in therapy*. 2008;25(2):159-67.
67. 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.
68. Garcia VG, de Lima MA, Okamoto T, Milanezi LA, Junior EC, Fernandes LA, et al. Effect of photodynamic therapy on the healing of cutaneous third-degree-burn: histological study in rats. *Lasers in medical science*. 2010;25(2):221-8.
69. Hutson PR, Crawford ME, Sorkness RL. Liquid chromatographic determination of hydroxyproline in tissue samples. *Journal of chromatography B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences*. 2003;791(1-2):427-30.
70. Bayazıt Y. Endoskopik Cerrahi Girişimler2009. 223-45 p.
71. Rudmik L, Soler ZM, Orlandi RR, Stewart MG, Bhattacharyya N, Kennedy DW, et al. Early postoperative care following endoscopic sinus surgery: an evidence-based review with recommendations. *International forum of allergy & rhinology*. 2011;1(6):417-30.
72. Pigret D, Jankowski R. Management of post-ethmoidectomy crust formation: randomized single-blind clinical trial comparing pressurized seawater versus antiseptic/mucolytic saline. *Rhinology*. 1996;34(1):38-40.

73. Wright ED, Agrawal S. Impact of perioperative systemic steroids on surgical outcomes in patients with chronic rhinosinusitis with polyposis: evaluation with the novel Perioperative Sinus Endoscopy (POSE) scoring system. *Laryngoscope*. 2007;117(11 Pt 2 Suppl 115):1-28.
74. Bayraktar C, Atmaca S, Guvenc D, Karayigit MO, Atmaca E, Yarim M, et al. Is it really necessary to delay intranasal steroid treatment after FESS? An animal study. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2013;148(2):314-23.
75. Poetker DM, Reh DD. A comprehensive review of the adverse effects of systemic corticosteroids. *Otolaryngologic clinics of North America*. 2010;43(4):753-68.
76. Jorissen M, Bachert C. Effect of corticosteroids on wound healing after endoscopic sinus surgery. *Rhinology*. 2009;47(3):280-6.
77. Acosta L, Castro M, Fernandez M, Oliveres E, Gomez-Demmel E, Tartara L. [Treatment of corneal ulcers with platelet rich plasma]. *Archivos de la Sociedad Espanola de Oftalmologia*. 2014;89(2):48-52.
78. Abegao KG, Bracale BN, Delfim IG, Santos ES, Laposy CB, Nai GA, et al. Effects of heterologous platelet-rich plasma gel on standardized dermal wound healing in rabbits. *Acta cirurgica brasileira*. 2015;30(3):209-15.
79. Liu J, Yuan T, Zhang C. [Effect of platelet-rich plasma on synovitis of rabbit knee]. *Zhongguo xiu fu chong jian wai ke za zhi = Zhongguo xiufu chongjian waikexue zazhi = Chinese journal of reparative and reconstructive surgery*. 2011;25(3):285-90.
80. Gottgens KW, Smeets RR, Stassen LP, Beets GL, Pierik M, Breukink SO. Treatment of Crohn's disease-related high perianal fistulas combining the mucosa advancement flap with platelet-rich plasma: a pilot study. *Techniques in coloproctology*. 2015;19(8):455-9.
81. Sengul AT, Buyukkkarabacak YB, Altunkaynak BZ, Yetim TD, Altun GY, Sengul B, et al. Effects of platelet-rich plasma on cartilage regeneration after costal cartilage resection: a stereological and histopathological study. *Acta chirurgica Belgica*. 2017;117(1):21-8.
82. Oztan MO, Arslan FD, Oztan S, Diniz G, Koyluoglu G. Effects of topical application of platelet-rich plasma on esophageal stricture and oxidative stress after

- caustic burn in rats: Is autologous treatment possible? *Journal of pediatric surgery*. 2018.
83. Ahmed M, Reffat SA, Hassan A, Eskander F. Platelet-Rich Plasma for the Treatment of Clean Diabetic Foot Ulcers. *Annals of vascular surgery*. 2017;38:206-11.
 84. El-Anwar MW, Nofal AA, Khalifa M, Quriba AS. Use of autologous platelet-rich plasma in complete cleft palate repair. *Laryngoscope*. 2016;126(7):1524-8.
 85. Fouad YA, Abdelhady M, El-Anwar M, Merwad E. Topical platelet rich plasma versus hyaluronic acid during fat graft myringoplasty. *American journal of otolaryngology*. 2018.
 86. Oth O, Stene JJ, Glineur R, Vujovic A. [Injection of PRP (Platelet-rich plasma) as a treatment for androgenetic alopecia : a systematic review of the literature]. *Revue medicale de Bruxelles*. 2018.
 87. Pourcho AM, Smith J, Wisniewski SJ, Sellon JL. Intraarticular platelet-rich plasma injection in the treatment of knee osteoarthritis: review and recommendations. *American journal of physical medicine & rehabilitation*. 2014;93(11 Suppl 3):S108-21.
 88. Mohammed S, Yu J. Platelet-rich plasma injections: an emerging therapy for chronic discogenic low back pain. *Journal of Spine Surgery*. 2018;4(1):115.
 89. Yilmaz B, Turkcu G, Sengul E, Gul A, Ozkurt FE, Akdag M. Efficacy of N-Acetylcysteine on Wound Healing of Nasal Mucosa. *The Journal of craniofacial surgery*. 2015;26(5):e422-6.
 90. Cassano M, Russo GM, Granieri C, Cassano P. Cytofunctional changes in nasal ciliated cells in patients treated with hyaluronate after nasal surgery. *Am J Rhinol Allergy*. 2016;30(2):83-8.
 91. Rezaeian A. Outcome of spray cryotherapy plus functional endoscopic sinus surgery on management of healing in nasal polyposis. *American journal of otolaryngology*. 2018;39(1):10-3.
 92. Grzeskowiak B, Wierzchowska M, Walorek R, Seredyka-Burduk M, Wawrzyniak K, Burduk PK. Steroid vs. antibiotic impregnated absorbable nasal packing for wound healing after endoscopic sinus surgery: a randomized, double blind, placebo-controlled study. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*. 2018.

93. Testa D, Marcuccio G, Panin G, Bianco A, Tafuri D, Thyriou FZ, et al. Nasal mucosa healing after endoscopic sinus surgery in chronic rhinosinusitis of elderly patients: role of topic alpha-tocopherol acetate. *Aging clinical and experimental research*. 2017;29(Suppl 1):191-5.
94. Choi KY, Cho SW, Choi JJ, Zhang YL, Kim DW, Han DH, et al. Healing of the nasal septal mucosa in an experimental rabbit model of mucosal injury. *World journal of otorhinolaryngology - head and neck surgery*. 2017;3(1):17-23.
95. Chen M, Guan M, Li J, Wang H, Yang B. Effects of hepatocyte growth factor on wound healing of rabbit maxillary sinus mucosa. *Journal of otolaryngology - head & neck surgery = Le Journal d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale*. 2012;41(4):253-8.
96. Forsgren K, Stierna P, Kumlien J, Carlsoo B. Regeneration of maxillary sinus mucosa following surgical removal. Experimental study in rabbits. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. 1993;102(6):459-66.
97. 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.
98. 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. *American journal of otolaryngology*. 2014;35(4):482-6.
99. Trombitas V, Nagy A, Berce C, Tabaran F, Albu S. Effect of Cigarette Smoke on Wound Healing of the Septal Mucosa of the Rat. *BioMed Research International*. 2016;2016:11.
100. Ozbayoglu A, Sonmez K, Karabulut R, Turkyilmaz Z, Poyraz A, Gulbahar O, et al. Effect of polaprezinc on experimental corrosive esophageal burns in rats. *Diseases of the esophagus : official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus*. 2017;30(11):1-6.