

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

**ENDOSKOPİK SİNÜS CERRAHİSİ SONRASI ORAL
PROPOLİS UYGULAMASININ MUKOZAL YARA
İYİLEŞMESİ ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Esra KAVAZ**

Samsun – 2015

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

**ENDOSKOPİK SİNÜS CERRAHİSİ SONRASI ORAL
PROPOLİS UYGULAMASININ MUKOZAL YARA
İYİLEŞMESİ ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Esra KAVAZ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Senem ÇENGEL KURNAZ

Samsun – 2015

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam sũresince bilgi ve tecrũbelerini paylaşan, desteğini esirgemeyen değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Senem ENGEL KURNAZ'a ve anabilim dalı başkanı Prof. Dr. Recep ŐNAL'a saygı ve řũkranlarımı sunarım.

Eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum tũm hocalarıma sonsuz saygı ve řũkranlarımı sunarım.

Tez çalışmamın hazırlık sũrecinde yardımlarını esirgemeyen Veteriner Fakũltesi Dekanı ve Farmakoloji Anabilim Dalı oğretim ũyesi Prof. Dr. Abdurrahman AKSOY'a, Veteriner Fakũltesi Farmakoloji Anabilim Dalı oğretim ũyesi Yrd. Doç. Dr. Dilek GŐVEN'e, Veteriner Fakũltesi Dekan Yardımcısı ve Patoloji Anabilim Dalı oğretim ũyesi Prof. Dr. Murat YARIM'a, istatistik alanında destek olan Tıp Fakũltesi Biyoistatistik Anabilim Dalı oğretim ũyesi Doç. Dr. Leman TOMAK'a, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tũm asistan arkadaşlarıma ve tũm klinik çalışanlarına teőekkũr ederim.

Hayatım boyunca sınırsız sevgisi ve şefkatiyle beni yetiştiren, tıp eğitimim boyunca uzak kalmak zorunda kaldığım ama varlığını her an yanımda hissettiğim sevgili anneme, sahip olduğum tũm gũzellikleri paylaştığım abim ve ablalarıma minnet ve teőekkũrlerimi sunarım.

Dr. Esra KAVAZ

Samsun 2015

<u>İÇİNDEKİLER</u>	<u>Sayfa No</u>
KISALTMALAR	III
ŞEKİLLER, RESİMLER ve GRAFİKLER	IV
ÖZET	VI
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	VII
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. PARANAZAL SİNÜS EMBRİYOLOJİSİ	3
2.2. PARANAZAL SİNÜSLERİN ANATOMİSİ	3
2.3. PARANAZAL SİNÜSLERİN FİZYOLOJİSİ	9
2.3.1. Paranasal Sinüslerin Ventilasyonu	9
2.3.2. Paranasal Sinüslerde Mukus Üretimi ve Mukosilyer Transport	10
2.4. PARANAZAL BÖLGE HİSTOLOJİSİ	11
2.5. TAVŞAN BURUN ANATOMİSİ	13
2.6. FONKSİYONEL ENDOSKOPİK SİNÜS CERRAHİSİ	15
2.6.1. Fonksiyonel Endoskopik Sinüs Cerrahi Endikasyonları	16
2.6.2. Cerrahi Sonrası Bakım	16
2.7. NAZAL MUKOZA VE PARANAZAL SİNÜS MUKOZASINDA YARA İYİLEŞMESİ	18
2.7.1. Büyüme faktörleri	19
2.7.2. Yara İyileşme Fazları	19
2.8. KÖTÜ YARA İYİLEŞMESİ SONUÇLARI	22
2.9. PROPOLİS	23
2.9.1. Propolisin Fiziksel Özellikleri	23
2.9.2. Propolisin Kimyasal Özellikleri	24
2.9.3. Propolisin Biyolojik Özellikleri	25
2.9.4. Propolisin Toksisitesi	27
2.10. DOKU HİDROKSİPROLİNİ	27

3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1. DENEY HAYVANLARI VE ÇALIŞMA DÜZENİ	29
3.2. PROPOLİS ÖZÜTÜNÜN HAZIRLANMASI	33
3.3. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME	34
3.4. DOKUDA HİDROKSİPROLİN DÜZEYİNİN BELİRLENMESİ	36
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	38
4. BULGULAR	39
4.1. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR	39
4.2. HİDROKSİPROLİN DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	48
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇLAR	57
7. KAYNAKLAR	58

KISALTMALAR

AO	: Aritmetik Ortalama
ATP	: Adenozin Trifosfat
°C	: Santigrat derece
CAPE	: Cafeic Asid Phenethyl Ester
cm	: Santimetre
ÇG	: Çalışma Grubu
EGF	: Epidermal Growth Factor
EPE	: Etanolik Propolis Ekstraktı
FESC	: Fonksiyonel Endoskopik Sinüs Cerrahisi
FGF	: Fibroblast Growth Factor
FMOC	: 9-Fluorenylmethyl-cloroformate
HE	: Hemotoksilen Eozin
HPLC	: High Performance Liquid Chromatography
IL	: İnterlökin
KG	: Kontrol Grubu
mg	: Miligram
mm	: Milimetre
MÜB	: Masson Üçlü Boyama
NKG	: Negatif Kontrol Grubu
OPA	: 0-Phthalaldehyde
PDGF	: Platelet Derived Growth Factor
SS	: Standart Sapma
TGF-β	: Transforming Growth-Factor β
µm	: Mikrometre
µM	: Mikromol

RESİMLER, ŞEKİLLER ve TABLOLAR

- Resim 2.1:** Sakrifiye edilen deneklerden birisine ait lateral nazal duvar görünümü
- Resim 3.1:** Endoskopik yolla tavşan nazal mukozasında punch forseps ile rezeksiyon yapılması
- Resim 3.2:** Tavşan burnunun endoskopik görünümü
- Resim 3.3:** Patolojik spesmenlerin hazırlanma aşamaları
- Resim 3.4:** Vertikal düzlemde iki parçaya ayrılan tavşan burnu
- Resim 3.5:** Eppendorf tüpler içine konulan hasarlı mukoza örnekleri
- Resim 3.6:** Etanolik propolis ekstraktının hazırlanması
- Resim 4.1:** ÇG’de aşırı granülasyon dokusu gelişen deneğe ait görünüm
- Resim 4.2:** KG’de aşırı granülasyon dokusu gelişen deneklerden birine ait görünüm
- Resim 4.3:** NKG’de normal epitelyal ve subepitelyal kalınlık ölçümü
- Resim 4.4:** ÇG’de epitelyal ve subepitelyal alanda izlenen hipertrofi
- Resim 4.5:** KG’de epitelyal ve subepitelyal alanda izlenen hipertrofi
- Resim 4.6:** NKG’de goblet hücre sayımını
- Resim 4.7:** NKG’de nötrofil hücre sayımını
- Resim 4.8:** NKG’de izlenen normal kollajen dizilimi
- Resim 4.9:** KG’de izlenen şiddetli fibrozis ve kollajen yoğunluğunda şiddetli artış
- Resim 4.10:** KG’de izlenen orta dereceli fibrozis ve kollajen yoğunluğunda orta derece artış
- Resim 4.11:** ÇG’de izlenen hafif derecede fibrozis ve kollajen yoğunluğunda hafif artış

- Şekil 2.1:** Lateral nazal duvar görünümü
- Şekil 2.2:** Osteomeatal kompleks
- Şekil 2.3:** Orta meatusun aksiyel planda görünümü
- Şekil 2.4:** Nazal mukoza histolojisi
- Şekil 2.5:** Tavşan lateral nazal duvarının şematik görünümü
- Şekil 2.6:** Yara iyileşmesi fazları
- Şekil 2.7:** FESC sonrası iyileşme
- Şekil 3.1:** 500 µM Hidroksiprolin standardına ait HPLC-FLD kromatogramı
- Şekil 3.2:** Hidroksiprolin standardizasyon eğrisi

Şekil 4.1: NKG'den bir numuneye ait HPLC-FLD Kromatogramı

Şekil 4.2: KG'den bir numuneye ait HPLC-FLD Kromatogramı

Şekil 4.3: ÇG'den bir numuneye ait HPLC-FLD Kromatogramı

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: Siliyer hücre sayısının gruplara göre dağılımı

Tablo 4.4: Goblet hücre sayısının gruplara göre dağılımı

Tablo 4.5: Nötrofil hücre sayısının gruplara göre dağılımı

Tablo 4.6: Subepitelyal fibrozisin gruplara göre dağılımı

Tablo 4.7: Kollajen yoğunluğunun gruplara göre dağılımı

Tablo 4.8: Hidroksiprolin düzeyinin gruplara göre dağılımı

ÖZET

Amac: Bu çalışmanın amacı; endoskopik sinüs cerrahisi sonrası oral propolis uygulamasının mukozal yara iyileşmesi üzerindeki etkisini tavşan modelinde göstermektir.

Gereç: Bu çalışma, tüm gruplar 8 adet denek içerecek şekilde 24 adet Yeni Zelanda beyaz tavşanı ile yapıldı. Birinci ve ikinci gruptaki tavşanların bilateral ventral nazal konkalarından 3 mm punch forceps yardımıyla mukozal rezeksiyon yapıldı. Birinci grubun diyetine cerrahiden itibaren 14 gün boyunca 75 mg/kg/gün oral propolis eklendi ve çalışma grubu adı verildi. İkinci grup normal diyet ile beslendi ve kontrol grubu adı verildi. Üçüncü grup ise negatif kontrol grubu olarak belirlendi ve herhangi bir cerrahi müdahale veya diyet desteği uygulanmadı. Çalışmanın on dördüncü gününde tüm tavşanlar sakrifiye edildi. Deneklerin sol nazal pasaj mukozası 'Hemotoksilen Eozin' ve 'Mason Üçlü Boyama' yöntemi ile histopatolojik olarak değerlendirildi. Sağ nazal pasaj mukozası ise soyularak 'Yüksek Performanslı Likit Kromatografi' yöntemi ile yaş dokuda hidroksiprolin düzeyi mg/g cinsinden ölçüldü.

Bulgular: Yara yerindeki epitelyal ve subepitelyal kalınlık, siliyer ve goblet hücre sayısı, subepitelyal fibrozis ve kollajen yoğunluğu açısından çalışma ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak fark izlenmedi. Nötrofil hücre infiltrasyonu açısından çalışma ve kontrol grubu karşılaştırıldığında ise, çalışma grubunda anlamlı olarak nötrofil sayısının daha az olduğu görüldü ($p=0,019$, Tamhane testi). Yaş dokuda hidroksiprolin düzeyi açısından ise gruplar arasında fark izlenmedi.

Sonuç: Literatürdeki diğer çalışmalarda yara iyileşmesi üzerinde olumlu etkisi gösterilmiş olan propolis kullanımının, endoskopik sinüs cerrahisi sonrası yara iyileşmesi üzerinde bu etkisi gösterilememiştir. Bununla beraber çalışmamızda propolisin antienflamatuvar etkinliği olduğu izlenmiştir. Daha yüksek dozlarda ve daha fazla denek sayısı ile yapılacak çalışmalar ile propolisin sinüs mukozasında yara iyileşmesi üzerine etkisinin daha anlamlı şekilde gösterilebileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: endoskopik sinüs cerrahisi, propolis, yara iyileşmesi

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to investigate the effect of peroral propolis administration on mucosal wound healing after endoscopic sinus surgery.

Material&Method: Twenty four New Zealand white rabbits were divided into 3 groups equally as study, control and negative control groups. Study and control groups underwent bilateral mucosal resection of the concha nasalis ventralis with 3 mm punch forceps. Rabbits in the study group were fed with 75 mg/kg/day propolis and standard diet orally. Rabbits in the control group were fed with only standard diet. Negative control group did not undergo surgery or diet support. The animals were sacrificed on day 14. Left nasal specimens were examined histopathologically with 'Hematoxylin Eosin' and 'Masson's Trichrome'. Right nasal specimens were examined with 'High Performance Liquid Chromatography' and hydroxyproline levels were measured as mg/g in wet tissue.

Results: Study and control groups were similar with regards to epithelial and subepithelial thickness, ciliary and goblet cell count, subepithelial fibrosis, collagen intensity and hydroxyproline levels. Study group revealed significantly less neutrophil cells when compared with the control group ($p=0,019$, Tamhane test).

Conclusions: Although some studies demonstrate the efficacy of propolis on wound healing, this effect was not observed in this study. However antiinflammatory effect was observed with respect to neutrophil cells. Further studies with higher doses of propolis and more animals are needed to demonstrate the wound healing effect of propolis on nasal mucosa.

Keywords: endoscopic sinus surgery, propolis, wound healing.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi (FESC), kronik rinosinüzit başta olmak üzere paranazal bölge ve kafa tabanı patolojilerinin tedavisinde uygulanmaktadır. Bunun dışında endoskopik nazal girişimler; septum, konka ve nazofarenks patolojilerinin tedavisinde, epistaksise müdahale ve dakriorinosistostomi işlemi sırasında da uygulanmaktadır.^{1,2} Bu işlemler sırasında respiratuvar mukoza hasar görmekte ve mukozanın düzgün iyileşmemesi revizyon cerrahisini gerektirebilecek enfeksiyon veya obstruktif skar gelişimine neden olabilmektedir.³

Yara iyileşmesi; büyük ölçüde kompleks, koordine ve çok basamaklı bir sistem olup, pıhtı formasyonu, enflamatuvar reaksiyon, immün yanıt, doku remodelasyonu ve maturasyonunu içermektedir.⁴ Radyasyon, enfeksiyon, beslenme, sistemik faktörler ve cerrahi teknik gibi birçok endojen ve ekzojen faktör bu süreci etkilemektedir.⁴

Fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi sonrası doğru uygulanmış postoperatif bakım, hastaların iyileşme süresini kısaltmakta ve revizyon cerrahisi sıklığını azaltmaktadır.⁵ Erken postoperatif bakım amacıyla nazal salin irrigasyonu, lokal yara debridmanı, sistemik ve topikal steroidler ve antibiyotikler kullanılabilir. Ancak bu konuyla ilgili literatürde standart bir tedavi protokolü tanımlanmamıştır.⁵ Nazal salin irrigasyonu ve yara debridmanı uygulamalarının, krut ve sekresyonların temizlenmesini sağladığı ve bu sayede skar oluşumunun önüne geçtiği düşünülmektedir.^{6,7} Lokal antienflamatuvar etkisi nedeniyle topikal steroidler de endonazal girişimler sonrası yaygın olarak kullanılmaktadır.⁵ Sistemik steroidlerin postoperatif dönemde, endoskopik muayenede, belirgin düzelmiş görünüm sağlamakla birlikte hastaların semptomlarında belirgin değişiklik yaratmaması ve olası yan etkileri nedeniyle kullanımı tartışmalıdır.⁵

Antienflamatuvar etkinliği nedeniyle steroidlerin endonazal girişimler sonrası kullanılıyor olması, farklı antienflamatuvar ajanların da bu amaçla kullanılabileceği fikrini doğurmaktadır. Bu nedenle yüzyıllardır yanık ve yaraların tedavisinde kullanılan ve antibakteriyel,⁸ antienflamatuvar,^{9,10} antioksidan^{11,12} etkisi literatürde gösterilmiş geleneksel bir preparat olan propolisin sistemik kullanımının nazal mukozada enflamasyonu azaltarak ve epitelyal kapanmayı hızlandırarak yara iyileşmesini olumlu yönde etkileyeceği düşüncesiyle çalışmamız planlanmıştır.

Bu çalışmanın amacı propolisin, nazal mukozanın yara iyileşmesi üzerindeki etkisini araştırmaktır. Literatürde propolisin cilt yaraları, yanıklar, ülserler, intraabdominal yapışıklıklar, oral kavite lezyonlarında sistemik veya topikal kullanımının tedavi edici etkisi ile ilgili çok sayıda çalışma vardır.¹³⁻¹⁷ Ancak sistemik propolis kullanımının, nazal mukozal yara iyileşmesi üzerinde etkisini inceleyen bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. PARANAZAL SİNÜS EMBRİYOLOJİSİ

Dördüncü ve sekizinci gebelik haftaları arasında frontonazal ve maksiller çıkıntılarının birleşmesiyle iki nazal kavite oluşmaktadır. Altıncı haftada, mezenkimden temel lateral nazal duvar oluşmaktadır. Yedinci haftada bu lateral nazal duvar üzerinde konkaları oluşturmak üzere üç aksiyel yarık ortaya çıkar.¹⁸ Üçüncü ayda orta meatusa uyan bölgede infundibulum küçük bir girinti şeklinde ortaya çıkar. İfundibulumun önünde unsinat çıkıntı, arkasında ise etmoid bulla belirginleşmektedir.¹⁹ 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. Otuz altıncı haftada lateral nazal duvar tam anlamıyla gelişmiştir.¹⁸ Etmoid sinüsler büyüyüp komşu kemikleri pnömatize 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.¹⁹

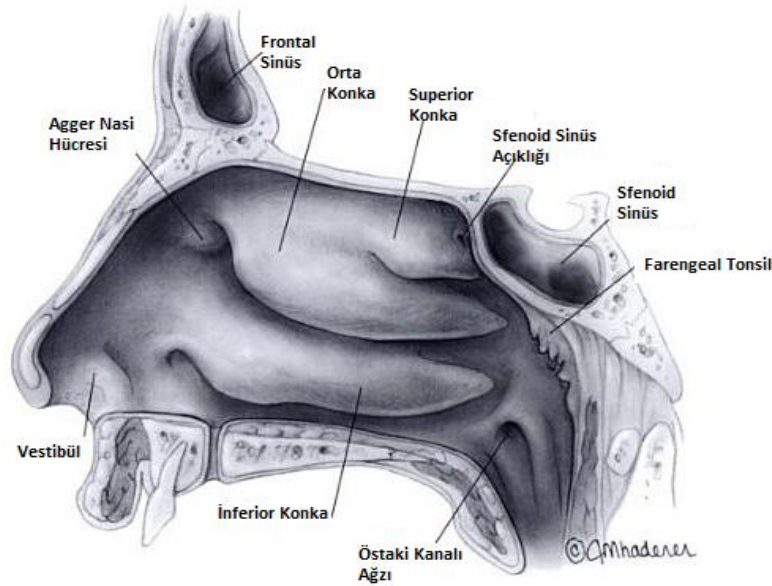
Sinüsler arasında ilk olarak etmoid sinüsler tam olarak gelişirken, bunu maksiller, sfenoid ve frontal sinüsler izlemektedir. On iki yaşına kadar etmoid hücreler neredeyse yetişkin ölçülerine ulaşmıştır. Doğumda maksiller sinüsün hacmi 6-8 cm³'tür. Doğumdan sonra maksiller sinüs her yıl dikey ekseninde 2 mm, ön arka ekseninde 3 mm büyümektedir. Maksiller sinüsün iki hızlı büyüme evresi vardır. İlki 3 yaşında, ikincisi ise 7-12 yaşları arasındadır. Sfenoid 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.¹⁹

2.2. PARANAZAL SİNÜSLERİN ANATOMİSİ

Cerrahi işlemin başarısı, anatomik noktaların ve varyasyonların tanımlanması ile mümkündür. Tarihte paranazal sinüs anatomisinin terminolojisinde karışıklıklar yaşanmış olmakla birlikte, Anatomik Terminoloji Grubu 1995 yılında Sinüs Hastalıkları Uluslararası Konferansı'nda ortak bir terminoloji sistemi oluşturmuşlardır.²

Lateral Nazal Duvar: Nazal anatominin fonksiyonel açıdan önemli öğelerinden birisidir. Bu bölgenin anatomisinin iyi bilinmesi, endoskopik sinüs cerrahisinin güvenliği için ilk ve vazgeçilmez bir koşuldur.²⁰

Maksilla, etmoid, palatin, sfenoid, lakrimal, nazal ve inferior konka kemikleri osseoz lateral nazal duvarı oluşturmaktadırlar. Bu osseoz lateral duvardan genellikle üç, bazen de dört adet *konka* adı verilen çıkıntı, nazal kavite içine doğru uzanım göstermekte ve konkaların altında, *meatus* adı verilen boşluklar yer almaktadır (Şekil 2.1). Superior ve orta konkalar etmoid kemiğin uzantılarıdır. İnférieur konka başlı başına ayrı bir kemik yapıdır. Bazen bu üç konkaya ek olarak *konka nasalis suprema* adı verilen dördüncü bir konkaya da rastlanılabilmektedir.²⁰



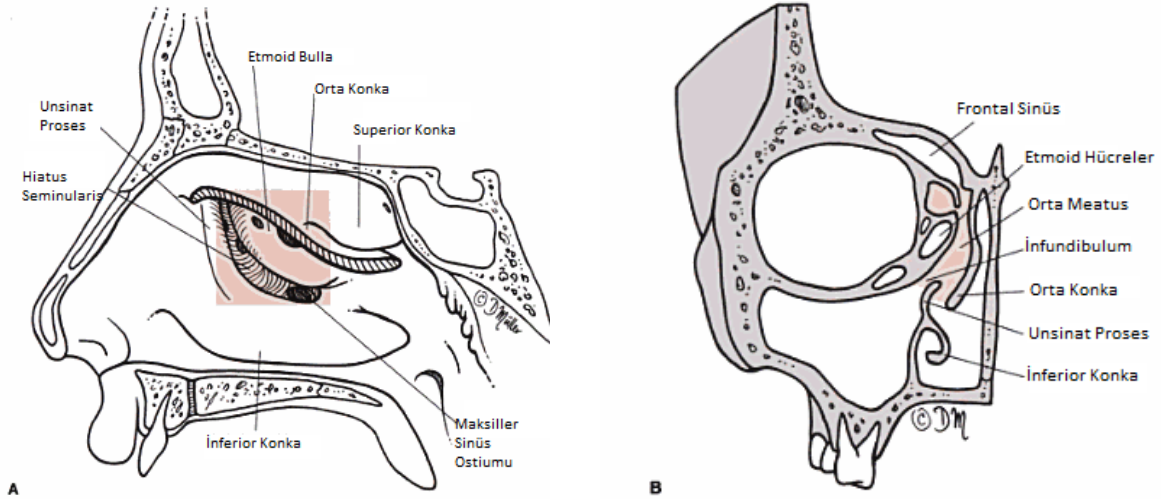
Şekil 2.1: Lateral nazal duvar görünümü²¹

Superior Konka ve Meatus: Etmoid kemiğin nazal kaviteye doğru bir uzantısı olup, lamina kribrosaya tutunmaktadır. Superior meatusun posteriorundaki sfenoetmoid resese; sfenoid sinüs ve posterior etmoid hücreler açılmaktadır.²⁰

İnférieur Konka ve Meatus: İnférieur konka etmoid kemikten ayrı bir kemik yapı olup, anteriorda maksillanın osseoz çıkıntısına tutunmaktadır. İnférieur meatusa nazolakrimal kanal açılmaktadır ve bu açıklık normalde meatusun tavanında olmakla birlikte bazen meatusun orta noktasına kadar uzanabilmektedir.²⁰

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.²²

Osteomeatal Kompleks: Bu oluşum, belirli bir anatomik yapının adı olmayıp, birkaç adet orta meatus oluşumunu ortak olarak ifade etmekte kullanılmaktadır.²³ 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.^{23,24,25} (Şekil 2.2) Maksiller sinüs, frontal sinüs ve ön etmoid sinüsler bu alana drene olmaktadır.²⁵

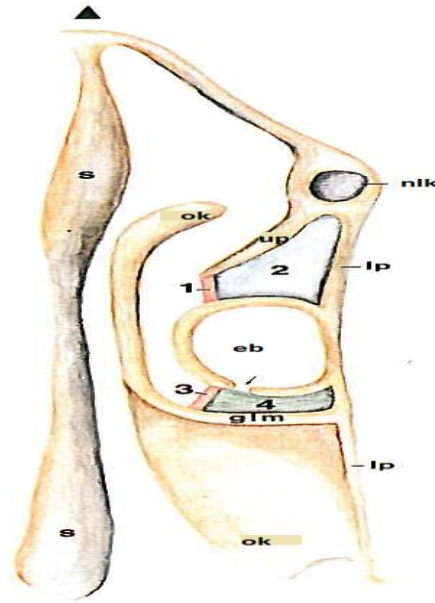


Şekil 2.2: Osteomeatal kompleks; A) Osteomeatal kompleksin orta konka uzaklaştırıldıktan sonraki lateral görünümü, B) Osteomeatal kompleksin koronal planda görünümü²¹

Ünsinat Proses: İnce orak şeklinde bir kemik çıkıntı olan unsinat proses, anterosuperiorde 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.²² Unsinat proses, maksiller sinüsün direkt olarak inspiyum havası ile temas etmesini önlemekte ve mukosilyer aktivitede rol oynamaktadır.¹⁹ Superiordaki bağlantı yeri değişkenlik gösterebilmekte; % 54 oranında lamina papriseaya, % 24,5 oranında etmoid çatıya, % 21,5 oranında ise orta konkaya tutunmaktadır.¹⁹

Etmoid İfundibulum: Unsinat prosesin lateral yüzü ile bulla etmoidalisin anterior yüzü arasında kalan, medialde unsinat proses, lateralde lamina paprisea tarafından sınırlandırılan bir boşluktur.²² Posterior yüzünü, bulla etmoidalisin anterior yüzü, anterior kenarını ise unsinat prosesin lateral nazal duvara yapıştığı yer oluşturmaktadır (Şekil 2.4).²⁶ 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.²² Etmoid infundibulumun inferolateralinde, unsinat prosesin 1/3 inferior kısmına denk gelen bölgede maksiller sinüs doğal ostiumu bulunmaktadır.²⁶



Şekil 2.3: 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 ²⁶

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.²⁶ Ön etmoid hücreler orta meatusa, arka etmoid hücreler ise superior meatusa drene olmaktadır.²²

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.¹⁹

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.¹⁹

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.¹⁹

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.¹⁹

Bulla Etmoidalis: Lamina papriseanın medialinde ona yapışık olarak duran, bulla lamellasının pnömatizasyonu ile oluşan, ön etmoid hücrelerin en büyüğü ve en az değişkenlik gösterendir.²² Bulla etmoidalisin anterior ve inferior duvarları lateralde lamina papriseaya, inferior duvarı posteriorde bazal lamellaya tutunmaktadır.²⁶ Posterior duvarını çoğunlukla bazal lamella oluşturmaktadır. Medial ve inferior duvarları orta meatusla komşudur.²⁶ Anterior duvarı ise genellikle superiorde kafa tabanına tutunmakta ve bu bölge *fovea etmoidalis anterior* olarak isimlendirilmektedir.^{26,27}

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.²⁶

Frontal Sinüs: Frontal kemiğin vertikal parçası içinde piramit şeklinde genişlemiş hava hücreleridir.²² 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.²² 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.²¹

Maksiler Sinüs: Paranasal sinüslerin en büyüğüdür. Yukarıda orbita tabanı, inferiora sert damak ve alveoller, lateralde zigomatik çıkıntı, arkada pterigopalatin ve infratemporal fossadan ayıran kemik tabaka, medialde alt konka, unsinat proses ve fontaneler tarafından sınırlandırılmıştır.²⁸ 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.²⁸ Sinüs ostiumu, sinüs tavanına yakın yerleşimlidir, bu nedenle cerrahi sırasında orbital penetrasyona dikkat edilmelidir. Maksiller sinüs ostiumu etmoid infundibulumun seyri boyunca herhangi bir noktada bulunabilmektedir.²⁹

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.²⁸

Sfenoid sinüsün sellar, presellar ve konkal olmak üzere 3 tip havalanma derecesi görülmektedir.²¹

2.3. PARANAZAL SİNÜSLERİN FİZYOLOJİSİ

Paranasal sinüslerin fizyolojik açıdan önemi hala net değildir. Bu konuyla ilgili çeşitli teoriler ortaya atılmıştır.³⁰

Yapısal teori; On altıncı yüzyılda Vesalio ve Falloppio paranasal sinüslerin kafatası kemik yapısını hafiflettiğini ileri sürmüşlerdir. 1970’de Biggs ve Blanton sinüslerin kafatasının ön kısmını hafifleterek başın pozisyon ve dengesinin sağlanmasına katkıda bulunduğunu öne sürmüşler, ancak yapılan elektromiyografik çalışmalarla bu tezin güvenilir olmadığı gösterilmiştir. 1922’de Proetz paranasal sinüslerin yüz kemiklerinin şekillenmesinde görevli olduğu, 1977’de Flottes paranasal sinüslerin yüz kemiklerinin gelişmesi sonucunda oluştuğu fikrini öne sürmüşlerse de paranasal sinüslerin yapısal değişikliklerinin yüz fizyonomisi değişikliklerine bağlı olmadığı düşünülmektedir.³⁰

Gelişimsel teori; Evrim sırasında Homosapiens’in suda gıda aramaya başlamasıyla paranasal sinüslerin oluştuğu ve hidrodinamik itme sayesinde yüzerken başın suyun üzerinde kalmasını sağladıkları düşünülmektedir.³⁰

Fonksiyonel teori: 1669’da Bartholini, 1917’de Howell paranasal sinüslerin rezonans görevi olduğunu öne sürmüşlerdir. Proetz paranasal sinüslerin vital organları ısı ve akustik etkenlere karşı koruduğunu düşünmektedir. Cloquet 1838’de paranasal sinüslerin olfaktör epitel içerdiği ve koku ile görevli olduğunu ileri sürmüştür.³⁰

Fizyolojik görevleri ne olursa olsun sağlıklı paranasal sinüsler için klinikte önemli olan; düzenli ventilasyon ve mukosilyer transportun devam etmesidir.³⁰

2.3.1. Paranasal Sinüslerin Ventilasyonu

İnspirasyon ve ekspirasyon döngüsü sırasında nazal kavite ile paranasal sinüsler 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.³⁰ Endonazal basınç farklılıklarının sinüslerin havalanması üzerindeki etkisi % 10’dur. Sinüslerin havalanmasının % 90’ı ise sinüs ostiumlarından pasif gaz difüzyonu ile olmaktadır.^{30,31} 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.^{30,31}

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 12-15 µm kalınlığındaki mukus örtüsüdür. Mukusun yaklaşık % 95'ini su, % 1-2'sini inorganik tuzlar, % 2,5-3'ünü glikoproteinler oluşturmaktadır. 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.^{31,32} Mukus tabakası goblet hücreleri, submukozal bezler ve epitel hücreleri tarafından oluşturulmaktadır.³¹

Burun girişindeki vibrissae tarafından tutulamayan küçük boyuttaki partiküller, inspirasyon havasının türbülant 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.³¹⁻³³

Siliyer hareket: Paranasal sinüsler ve nazal kaviteyi örten epitel; yalancı çok katlı silyalı silendirik epiteldir. Epiteli oluşturan hücreler; silyalı silendirik, silyasız silendirik, goblet ve bazal hücrelerdir. Silyalı silendirik hücreler diğer hücrelere göre daha fazla bulunmaktadırlar.³² Mukosiliyer transportu gerçekleştiren, silyalı silendirik hücrelerin silyalarıdır. Bu silyalar içerisindeki 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 tabakası ve içindeki partiküller ileriye doğru hızlıca atılmaktadır. Geriye dönüş fazı olan transvers faz ise yavaştır.^{29,32,33}

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.^{29,34} 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.^{29,34}

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 meatuslardan geçerek geriye gitmektedir. Orta meatusta maksiller, etmoid ve frontal sinüslerden gelen mukus ile birleşip geriye ve aşağıya doğru seyreden mukus, üstaki ağzının ön ve alt kısmından geçerek nazofarenkse ulaşmaktadır. Sfenoid resese toplanan mukus ise üstaki ağzının üst ve arkasından geçerek nazofarenkse ulaşmaktadır.^{29,34}

2.4. PARANAZAL BÖLGE HİSTOLOJİSİ

Nazal kavite ve paranazal sinüs mukozasını, solunum yolu epiteli olan yalancı çok katlı silyalı silindirik epitel oluşturmaktadır (Şekil 2.8).⁴

4 temel hücre grubu vardır. Bunlar; silyalı silindirik hücreler, silyasız silindirik hücreler, bazal hücreler, goblet hücreleridir.

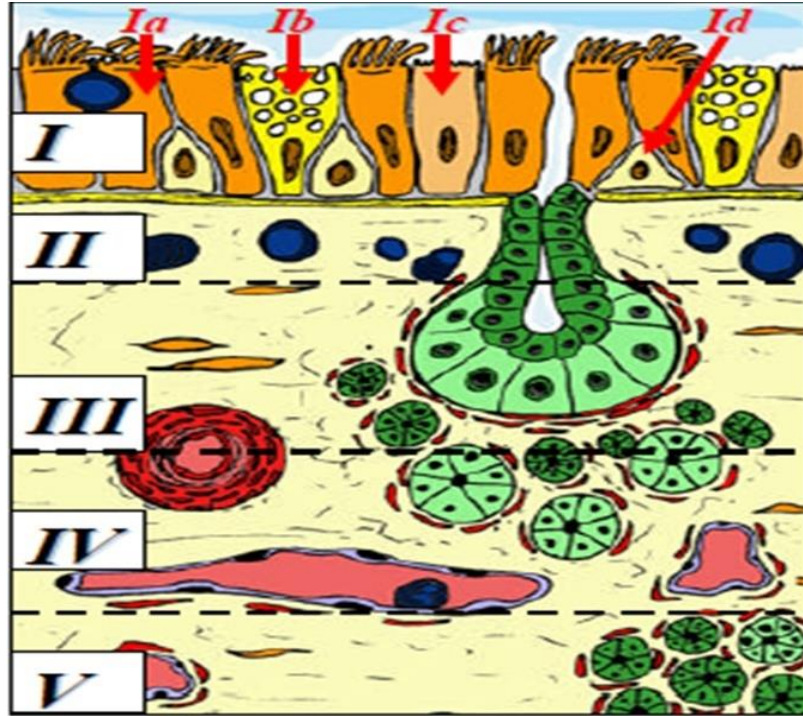
Silyalı silindirik epitel hücreleri; Her bir hücrede ortalama 300-400 mikrovillus, 50-200 silya vardır. Silyalarının ana fonksiyonu mukusu dalga hareketleri ile nazofarenkse taşımaktır. Her bir silyanın hareketinden çok, tüm silyaların koordine hareketi önemlidir. Bu koordine hareketler sinirsel uyarımdan bağımsızdır ancak nasıl olduğu tam olarak bilinmemektedir.³²

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 hücresinin yüzey alanını artırarak mukozadaki sıvı dengesini koruduğu

düşünülmektedir. Aynı zamanda normal mukosilyer transport için gerekli olan sulu perisilyer sıvının sağlanmasına yardımcı oldukları düşünülmektedir.³²

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.³²

Bazal hücreler; Gerektiğinde diğer hücrelerin yerine geçebilecek zayıf diferansiyon gösteren bir kök hücre formudur.³²



Şekil 2.4: 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 tabaka⁴

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.³²

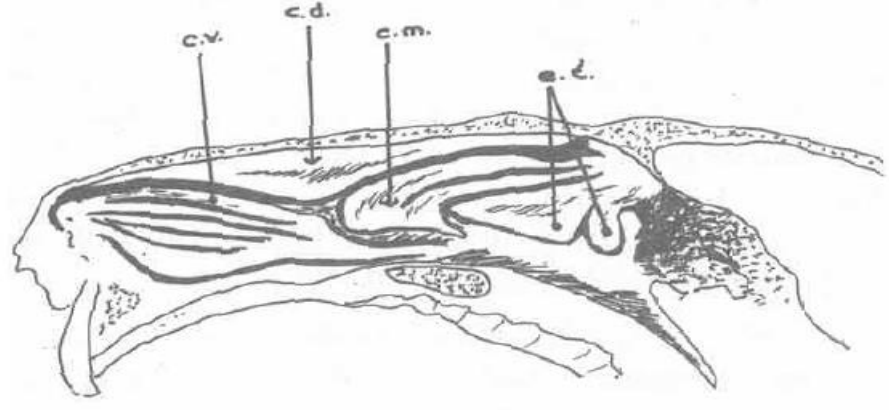
2.5. TAVŞAN BURUN ANATOMİSİ

Nazal ve paranasal sinüs 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.³⁵⁻³⁸

Tavşanlarda nazal kavite, maksilla, premaksilla ve çatıyı oluşturan bir çift nazal kemik tarafından çevrelenmektedir 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.^{36,39} 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 2.9).^{36,39}

Tavşan lateral nazal duvarında 4 adet konka bulunmaktadır;³⁶

- *konka nazalis ventralis*
- *konka nasalis media*
- *konka nasalis dorsalis*
- *endotürbinalia*



Şekil 2.5: Tavşan lateral nazal duvarının şematik görünümü (cv: konka nasalis ventralis, cd: konka nasalis dorsalis, cm: konka nasalis media, et: endotürbinalia)³⁶

Konka nasalis ventralis ve konka nasalis media maksillotürbinalleri, konka nasalis dorsalis ve endotürbinalia ise etmotürbinalleri oluşturmaktadır.³⁶ 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.³⁹

Resim 2.1’de çalışmamızda sakrifiye edilen deneklerden birisine ait lateral nazal duvar görülmektedir.



Resim 2.1: Sakrifiye edilen deneklerden birisine ait lateral nazal duvar görünümü

Maksiller sinüs tavşanlarda alt ve üst kompartman 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 kompartman birbiri ile ilişkilidir. Maksiller sinüs ostiumunu etmotürbinal konka yapılarının arkasından nazal kaviteye açılmaktadır. Sfenoid ve frontal sinüs yapıları tavşanlarda gelişmemiştir.³⁶

2.6. FONKSİYONEL ENDOSKOPİK SİNÜS CERRAHİSİ

Nazal ve paranasal bölge hastalıkları, görüntüleme ve aydınlatma yöntemlerindeki gelişmelerle doğru orantılı olarak tanımlanabilmekte ve tedavi edilmektedir.²

1868'de anterior rinoskopi yöntemi uygulamaya konulmuş ve sonrasında eksternal paranasal sinüs yaklaşımı zaman içerisinde yaygınlaşmıştır. 1893'de George Caldwell tarafından maksiller sinüse ulaşmak için kanin fossa yaklaşımı tariflenmiştir. 1879'da Nitze tarafından küçük sistoskopun geliştirilmesi sonrası, ilk olarak 1901'de Hirschman sistoskop yardımıyla burun içini ve oroantral fistülden maksiller sinüs içini değerlendirmiştir. Hemen hemen aynı yıllarda Reichert oroantral fistül tedavisi sırasında 7 mm lik endoskop kullanmıştır.²

1922'de Spielberg, maksiller sinüsü inferior meatal yolla endoskop eşliğinde değerlendirmiştir. 1925'de Maltz '*sinüsokopi*' terminolojisi ile rijit nazal endoskopun gelişimine katkı sağlamış ve endoskobu tanı amacıyla kullanmıştır. 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

2.6.1. Fonksiyonel Endoskopik Sinüs Cerrahi Endikasyonları

Endoskopik sinüs cerrahisi, esas olarak kronik rinosinüzit tedavisinde olmak üzere paranasal bölgenin diğer hastalıklarında da uygulanmaktadır.

En sık endikasyonları;^{1,2}

a) Rinosinüzitler

Kronik sinüzit, fungal sinüzit, rekürren akut sinüzit

b) Nazal polipozis

c) Antrokoanal polip

d) Maligniteler

Hipofiz tümörleri, klivus tümörleri, paranasal bölge tümörleri

e) Nazolakrimal kanal tıkanıklığı

f) Ensefalosel

g) BOS rinoresi

h) Mukosel

ı) Epistaksis

i) Burun tıkanıklığı

Septoplasti, türbinoplasti, koanal atrezi

j) Orbital problemler

Orbital apse, orbital sellülit, orbital dekompresyon

k) Baş - yüz ağrısı

l) Nazofarenks hastalıkları

Adenoid vejetasyon, anjiofibrom, townwaldt kisti

2.6.2. Cerrahi Sonrası Bakım

Doğru uygulanmış postoperatif bakım, hastaların iyileşme süresini kısaltmakta ve revizyon cerrahisi sıklığını azaltabilmektedir. Birçok uzman erken dönemde postoperatif bakımın cerrahinin başarısını belirleyen en etkin faktör olduğunu ve asıl amacının uzun süre yaşam kalitesini arttırmak olduğunu düşünmektedir. Buna rağmen birçok erken postoperatif bakım yöntemi uzun dönem sonuçlardan çok, erken dönem semptomları düzeltme amacı taşımaktadır.⁵

Nazal salin irrigasyonu; Sıklıkla postoperatif ilk günden itibaren, erken dönem obstrüksiyon semptomlarını iyileştirmek ve krut temizliğini sağlamak amacıyla

önerilmektedir.⁵ Pigret ve Jankowski, deniz tuzu ile hazırlanan nazal irrigasyonların erken dönem semptomlarında iyileşme sağladığını, nazal irrigasyona ilave olarak mukolitik ve antibiyotik kullanan hastalarda semptomlar ve krut yoğunluğu açısından fark olmadığını saptamışlardır.⁴¹ Foonant ve ark., nazal salin irrigasyonu ile dekspanthenolü karşılaştırdıkları çalışmalarında, her ikisinin de postoperatif semptomlar ve mukosiliyer klirens üzerindeki etkisinin benzer şekilde iyi olduğunu bildirmişlerdir.⁴² Pinto ve ark., salin ile irrigasyon yapan hastalarla, irrigasyon yapmayan hastaları karşılaştırdıkları çalışmalarında, postoperatif semptomlar açısından fark izlememişlerdir.⁴³ Freeman ve ark., salin ile irrigasyon yapan hastalarla, irrigasyon yapmayan hastaları karşılaştırdıkları çalışmalarında, salin irrigasyonu yapan hastalarda ödem ve akıntı gibi erken dönem endoskopik bulgularının belirgin olarak daha az olduğunu, geç dönemde ise iki grup arasında adezyon, kabuklanma, polip gibi endoskopik bulgular açısından fark olmadığını bildirmişlerdir.⁴⁴

Postoperatif debridman; Birikmiş kan ve nazal sekresyonların temizlenmesinin inflamasyon yükünü azaltırken, skar gelişimi için uygun ortam gelişiminin önüne geçtiği düşünülmektedir.^{5,45} Nilssen ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise postoperatif debridmanın semptomlar ve endoskopik görünüm açısından fark yaratmadığı belirtilmiştir.⁴⁶

Sistemik Steroid; Wright ve ark. yaptıkları çalışmada, operasyondan önce başlanan ve postoperatif devam edilen sistemik steroidlerin cerrahi sırasında klinisyene kolaylık sağladığını ve postoperatif obstrüksiyon semptomlarında azalma sağladığını bildirmişlerdir.⁴⁷ Ancak sistemik steroidlerin yan etki potansiyelleri göz önüne alındığında kullanımı tartışmalıdır.⁴⁸

Topikal Steroid; Lokal antienflamatuar etkisi ve sistemik yan etkilerinin olmaması nedeniyle yaygın bir tedavi protokolü olarak kabul görmektedir.⁵ En yararlı etkisi; polipli kronik rinosinüzitte, yeniden polip gelişme oranını azaltması ve rekürrens gelişme süresini uzatmasıdır.⁵ Topikal nazal steroidlerin kullanılmaya başlanma zamanı ile ilgili farklı görüşler mevcuttur. Bayraktar ve ark. yaptıkları çalışmada, erken ve geç başlanan topikal nazal steroid tedavisinin yara iyileşmesi üzerinde benzer etkiye sahip olduğunu göstermişlerdir.⁴⁹ Rowe-Jones ve ark. yaptıkları plasebo kontrollü prospektif çalışmada, nazal steroidlerden biri olan flutikazonun postoperatif dönemde semptomlar ve endoskopik görünümde belirgin düzelme sağladığını ve sistemik steroid tedavisi

gerekliliğini azalttığını bildirmişlerdir.⁵⁰ Kullanımda olan topikal nazal steroidler; beklometazon, budezonid, flunizolid, flutikazon, mometazon ve triamsinolondur.⁵

Antibiyotikler; Endoskopik sinüs cerrahisi sonrası gelişen bakteriyel enfeksiyonlar uzamış iyileşme süresi ve lokal komplikasyonlara neden olmaktadır. Geleneksel olarak 7-10 günlük kısa süreli antibiyotik kullanımı tavsiye edilmektedir.⁵ Annys ve Jorissen, postoperatif dönemde oral sefuroksim ve plasebo kullanımının semptomlar ve endoskopik görünüme etkisini karşılaştırdıkları çalışmalarında iki grup arasında fark gözlememişlerdir.⁵¹ Jiang ve ark., postoperatif dönemde 3 hafta boyunca oral amoksisilin-klavulanat kullanan ve kullanmayan iki grubun semptomları ve endoskopik görünümlerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, iki grup arasında fark gözlememişlerdir.⁵² Albu ve Lucaciu, postoperatif dönemde 2 hafta boyunca oral amoksisilin-klavulanat ve plasebo kullanımının semptomlar, krut gelişimi ve endoskopik görünüme etkisini karşılaştırdıkları çalışmalarında, antibiyotiğin ilk 5 günde nazal obstrüksiyon ve drenajı azalttığını, krut gelişimini azalttığını ve endoskopik görünümde düzelme sağladığını bildirmişlerdir.⁵³

Topikal Dekonjestanlar; Endoskopik sinüs cerrahisi sonrası gelişen konjesyon ve akıntının sebebi mukozal ödemdir. Çok yaygın kullanılmamasına karşın, teorik olarak erken postoperatif dönemde topikal dekonjestanların kullanılmasının, vazokonstriksiyon yoluyla mukozal ödemi azalttığı düşünülmektedir.⁵

2.7. NAZAL MUKOZA VE PARANAZAL SİNÜS MUKOZASINDA YARA İYİLEŞMESİ

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.³ Cilt ve gingiva üzerinde yara iyileşmesi ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmış olmasına karşın solunum mukozası ile ilgili sınırlı sayıda çalışma mevcuttur.⁴

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.³

2.7.1. 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.⁴

-*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.^{4,54}

-*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.⁵⁵

-*Fibroblast growth factor (FGF)*; Vasküler endotelial hücreler, fibroblastlar ve enflamatuar hücreler tarafından üretilir ve hücreler üzerinde mitojenik etkiye sahiptir.⁵⁶

-*Epidermal growth factor (EGF)*; Epitelyal gelişme ve diferansiasyonu indüklemekte ve anjiogenezi artırarak yara iyileşmesini hızlandırmaktadır.⁵⁷

2.7.2. Yara İyileşme 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.⁴

2. İnflamasyon: Lamina propriada, koagülasyon fazı ile beraber yoğun bir enflamatuar reaksiyon başlar. Bu enflamasyon 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, hücrel artıkları temizlerler 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.⁴

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.⁴

-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.⁴

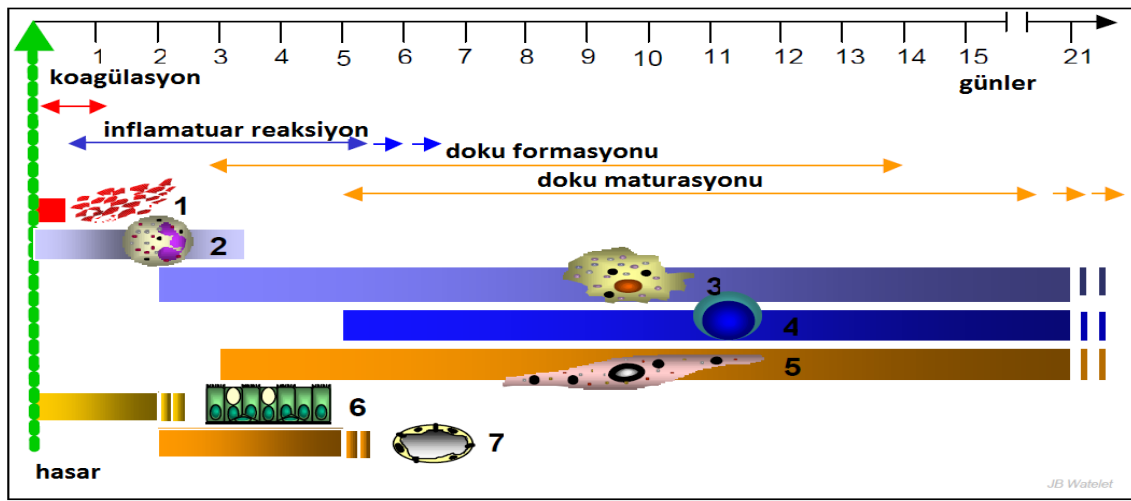
-Anjiogenez; Endotelial hücreler fragmente bazal membrandan itibaren prolifer olmaya başlarlar. Hasarlanan nazal hücrelerden ve trombositlerden salınan anjiogenik büyüme faktörleri, vaskülarizasyonu indüklerler ve yara yatağının oksijenasyonunu sağlarlar.⁴

-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 respiratuar bazal hücrelerden geliştiği düşünülmektedir.⁴

4. 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.⁴

Şekil 2.6'da yara iyileşme fazları ve görevli hücrelerin hakim oldukları zaman dilimleri gösterilmiştir.



Şekil 2.6: Yara iyileşmesi fazları: (1- trombositler, 2- lökositler, 3- makrofajlar, 4- lenfositler, 5- fibroblastlar, 6- epitelyal hücreler, 7- endotelyal hücreler)³

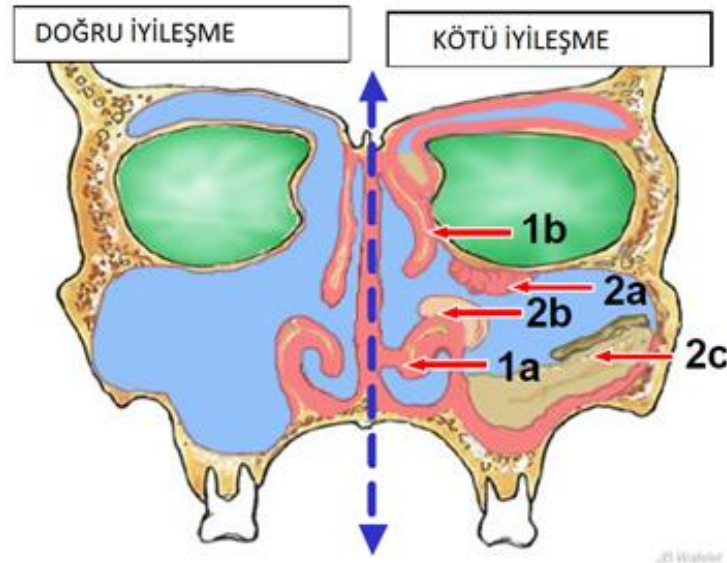
Paranasal sinüslerde yara iyileşme sürecinde 4 faz ortaya konulmuştur. Birinci faz; 1-10 günler arasını kapsamakta ve kanlı krutun yara etrafını sarması ile karakterizedir. Bu krutun altındaki rezidüel mukozada ilk 2-3 gün hiçbir değişiklik yoktur, ama sonradan ikinci fazda granülasyon doku formasyonu 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.⁴

2.8. KÖTÜ YARA İYİLEŞMESİ SONUÇLARI

Respiratuar mukozada kötü yara iyileşmesi, tekrarlayan enfeksiyonların gelişmesine veya revizyon cerrahisini gerektirebilecek obstruktif skar gelişimine neden olabilmektedir.³

Senior ve Ramadan, FESC uygulanan hastaların yaklaşık % 18-36'sında hiperplazi ya da gecikmiş skar gelişimine bağlı olarak kötü yara iyileşmesi izlediklerini bildirmişlerdir.^{58,59}

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 2.12).³ Bu komplikasyonlar, genellikle cerrahiden sonraki ilk haftalarda gelişmektedir. Dolayısıyla iyileşme kalitesi değerlendirmeleri, bu zaman diliminde yapılmaktadır.³



Şekil 2.7: FESC sonrası iyileşme: (1.Fibroproliferatif iyileşme; 1a. sineşi, 1b. fibrozis 2. Diğerleri; 2a. granülasyon dokusu, 2b. ödem, 2c. süperenfeksiyon ve krut) ³

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.³

2.9. PROPOLİS

Propolis ya da diğer adıyla *bee glue* bitkilerin tomurcuk ve terlerinden bal arıları (*Apis mellifera*) tarafından toplanan ve arıların enzimleri ile değişikliğe uğrattıkları reçinemsî maddenin jenerik ismidir. Propolis, eski yunanlılar ve romalılar tarafından *pro* (ön savunma) ve *polis* (şehir) kelimelerinden türetilmiştir ve *bal arılarının kovan savunması* anlamına gelmektedir.⁶⁰

Bal arıları propolisi; kovanda oluşan çatlak ve yarıkların kapatılması, giriş deliğinin küçültülmesi, yavru yetiştirmek üzere hazırlanan petek hücrelerinin cilalanması, kovanda öldürülen yabancı böceklerin kokuşmasının engellenmesi, kovanın içinin sıcak tutulması, kontaminasyonun önlenmesi ve koloninin hastalıklardan korunması gibi pek çok amaçla kullanılmaktadırlar.⁶¹

Propolis, ilk kez yunanlılar tarafından keşfedilerek doğal bir antibiyotik olarak kullanılmış, ayrıca mısırlılar tarafından ölümlerin mumyalanmasında, romalılar tarafından da deri apselerinin iyileştirilmesinde kullanılmıştır.⁶¹

Propolisin tüm bu özellikleri 1960'lı yıllarda bilim adamlarının dikkatini çekmiş ve son 40 yılda pek çok araştırmacı propolisin kimyasal, fiziksel, biyolojik ve farmakolojik yapısı ve tedavi edici özellikleri üzerine çalışmalar yapmıştır.⁶¹⁻⁶³

2.9.1. Propolisin Fiziksel Özellikleri

Propolis 10°C'nin altında sert ve kırılğan olup, derin dondurucuya konulduğu zaman hemen katılaşmaktadır. Bir öğütücü yardımıyla toz haline getirilebilmektedir. 15-25°C arasında mum kıvamında elastik bir yapı göstermekte; 30-40°C arasında yumuşayıp yapışkan bir durum almakta ve 80°C'de ise kısmen erimektedir. Rengi; bitki türüne, kaynağına ve yaşına bağlı olarak sarıdan koyu kahverengiye kadar değişmektedir.^{15,62}

Propolis; eter, kloroform, aseton ve diğer organik çözücüler ile kısmen, % 95'lik alkolde büyük ölçüde çözünmekteyken, suda çok az çözünmekte veya hiç çözünmemektedir. Etanol dışındaki çözücüler kullanıldığında propolisten izole edilecek maddelerin farklılaştığı ve birçok bileşenin izole edilemediği görülmüştür.^{63,64} Bundan dolayı etanol dışındaki çözücüler çok fazla tercih edilmemektedir. Propolis, tıbbi alanlarda genellikle % 70'lik alkolde çözülmüş çözelti olarak kullanılmaktadır.^{15,63,65}

2.9.2. Propolisin Kimyasal Özellikleri

Propolisin % 45-55'ini flavonoidler ve fenolik maddeleri içeren reçine kısmı oluşturmaktadır. % 23-35'ini balmumu ve bitkisel elemanlar, % 10'unu esansiyel yağlar, % 5'ini proteinler ve aminoasitlerden oluşan polen, % 5'ini ise diğer organik bileşikler, mineraller, ketonlar, laktonlar, steroidler ve çeşitli elementler oluşturmaktadır.¹⁶

Propolisin kimyasal içeriği aşağıdaki gibidir;^{15,63,65}

Aromatik asitler; Benzoik asit, kafeik asit, sinnamik asit, kumarik asit, ferulik asit, gentisik asit, dihidroksinamik asit, salisilik asit, vanilik asit, veratrik asit

Aromatik esterler; Tüm aromatik asitlerin benzil, bütil, sinnamil, etil, metil, pentil, pentenil fenetil ester formları mevcuttur. Bunlardan en önemlisi propolisin en önemli bileşenlerinden biri olarak kabul edilen kafeik asit fenetil ester (CAPE: cafeic acid phenethyl ester) dir.

Flavanonlar; Alpinetin, isosakuranetin, naringenin, pinobanksin, pinsembrin, pinostrobin, sakuranetin

Flavon ve flavonollar; Asasetin, apigenin, krisin, galangin, kaempferid, kamferol, quersetin, rhamnetin

Chalcon and dihidrochalconlar; Alpinetin chalcone, 2,6-dihidroksi -4,4-dimethoksidihidrochalcone, isosakuranetin chalcone, naringenin chalcone, pinobanksin chalcone, pinocembrin chalcone, pinostrobin chalcone, sakuranetin chalcone

Terpenoidler; β -Bisabolol, γ ve δ -cadinene, 3-carene, calamenene, caryophyllene, cymene, β -eudesmol, limonene, linalyl acetate, α ve γ -murolene, β -selinene

Asilik hidrocarbonlar ve esterler; Dotriacontanil heksadekanoat, heneikosan, heptakosan, pentakosan, triakontil heksadekanoat, triakontil oktadecenoat, triosane, tripentakontan, tritriakontan

Alkoller; Benzil alkol, sinnamil alkol, isobütil alkol, frenil alkol, fenetil alkol

Aldehitler; Benzaldehit, propiyonaldehit, vanillin, izovanillin, 3,4-dihidroksibenzaldehit

Alifatik asitler; Butanoik asit, sitrik asit, fumarik asit, malik asit, 4-pentenoik asit, 2, 3, 4-trihidroksibutanoik asit

Alifatik esterler; Alifatik asitlerin benzil, bütül, etil, isoamil, isobutil, metil ve fenetil esterleri

Alifatik yağ asitleri ve esterleri; Araşidik asit, kerotik asit, laurik asit, linoleik asit, oleik asit, palmitik asit

Amino asitler; Alanin, arginin, glutamik asit, lösin, metionin, fenilalanin, prolin, proglutamik asit, triptofan, tirozin

Aromatik hidrokarbonlar; 3,4-Dihidroksistyrene, naphthalene, styrene

Asetofenonlar ve diğer ketonlar; Asetofenon, dihidroksiasetofenone, metilasetofenon,

Steroidler; Chalinasterol asetate, β -dihidrofucoesterol asetat, fukosterol asetat, stigmasterol asetat

Şekerler ve şekel alkoller; Fruktoz, glukoz, gliserol, inositol, salisin, sorbitol, sukroz

Ayrıca propolisin yapısında; magnezyum, kalsiyum, demir, nikel, çinko ve bakır gibi bazı elementler ve çeşitli vitaminler de bulunmaktadır.^{16,63}

Arıların buldukları ortamdaki bitki kaynağının bileşimi propolisin kimyasal yapısını belirlemektedir. Tropikal bölgelerden toplanan propolisin, karasal iklime sahip bölgelerden toplanan propolisten farklı kimyasal yapı göstermesinin nedeni, vejetasyon farklılığıdır.¹⁶ Akdeniz Bölgesi'nden toplanan propolis tek tip özellik gösterip, temel bileşeni diterpenik asitler iken, Brezilya'da 12 farklı tipte propolis tanımlanmıştır.^{66,67} Karasal iklime sahip bölgelerden toplanan propolisin başlıca kaynağının, kavak bitkisi tomurcukları olduğu ve bu propolisin çeşitli flavonoidleri içeren fenolik bileşikler, aromatik asitler ve onların esterleri bakımından zengin olduğu bildirilmiştir.¹⁶

Türkiye'nin farklı bölgelerinden toplanmış propolislerin ana bileşenlerinin naringenin, galangin, krisin, pinobaksin, kuarsetin gibi flavonoidler ve kafeik asit gibi fenolik asitlerden oluştuğu gösterilmiştir.⁶⁸

2.9.3. Propolisin Biyolojik Özellikleri

Propolisin farmakolojik aktivitesi 4 kategoriye ayrılabilir;

- biyolojik polimerlere bağlanma eğilimi
- ağır metal iyonlara bağlanması
- elektron taşınmasının hızlandırılması
- serbest radikalleri tutma

Farmakolojik etkileri içeriğindeki farklı maddelerden kaynaklanmaktadır. Propolisin önemli bir bileşeni olan flavonoidlerin, antienflamatuar, antioksidan, antitümoral, hepatoprotektif, vasküloprotektif, antiülser, intestinal motilite ve sekresyon inhibisyonu, antiosteoprotik, antialerjik, antimikrobiyal ve immünomodülatuar özellikleri rapor edilmiştir.^{9-12,69}

Propolis; prostoglandin sentezinin inhibisyonu, lipooksijenaz ve siklooksijenaz sentezinin baskılanması ve hidrofolat redüktaz inhibisyonu yoluyla antienflamatuar etki gösterebilmektedir.⁹ Propolisin prostoglandinlerin sentezini inhibe eden, timus bezini aktive eden, fagositik aktiviteyi tetikleyerek savunma sistemine yardımcı olan, hücrel bağışıklığı stimüle eden ve epitelial dokularda iyileşmeyi olumlu etkileyen özelliklere sahip olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur.^{10,61,70}

Antibakteriyel etki; Pinosembrin, galangin, kafeik asit fenetil ester (CAPE) ve ferulik asit ile

Antifungal etki; Pinosembrin, pinobanksin, CAPE, benzil ester, sakuranetin ve pterostilben ile

Antiviral etki CAPE, luteolin ve kuarsetin ile sağlanmaktadır.⁷¹

Propolisin kimyasal bileşenleri olan flavonoidlerin immün sistemi indüklediği ve oksijen radikallerinin temizlenmesini sağladığı düşünülmektedir.⁷² Ayrıca, trombosit agregasyonunu ve eikosanoid sentezini inhibe ederek immün sistem üzerinde düzenleyici etki göstermektedir.⁸ Natarajçan ve ark., propolisin aktif komponenti olan CAPE'in, hücre proliferasyonunu ve apoptozisi antioksisjenaz aktivitesi ile module ettiğini bildirmişlerdir.¹¹ Kumazawa ve ark., kamferol ve fenetil kafeat gibi antioksidan içeriğinden dolayı propolisin güçlü antioksidan özelliğinin olduğunu tespit etmişlerdir.¹² Flavonoidlerin serbest radikal temizleme, lipid peroksidasyonu inhibisyonu ve metal şelat oluşturma özelliklerinden dolayı propolis içindeki en etkili ve bol bulunan antioksidan madde olduğu belirtilmektedir.^{73,74} Russo ve ark. yaptıkları çalışmanın sonucunda CAPE'in propolisin antioksidan etkinliğinde çok önemli bir role sahip olduğunu ifade etmişlerdir.¹⁰

Propolisin içerdiği kuarsetin, luteolin, artepillin-C, kafeik asit ve kafeik asit fenetil ester gibi maddelerin anti tümöral etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir.⁷⁵

2.9.4. Propolisin Biyotransformasyonu ve Toksisitesi

Propolisin metabolize edilmesi hakkında detaylı literatür bilgisi olmamasına karşın, içerdiği bileşiklerin bir kaçının metabolizmaları bilinmektedir. Bunlardan özellikle en iyi bilineni flavonoidlerdir. Flavonoidler bağırsaktan emildikten sonra büyük oranda karaciğer, daha az oranda barsak duvarı ve böbrekte metabolize olmaktadır.⁷⁶

Ham propolisin toksik etki göstermediği düşünülmele birlikte, kimyasal yapısının değişken olması ve standardizasyonunun tam olarak yapılmamış olması bu konuda daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.⁷⁷

Dobrowolski ve ark., farelere oral olarak 700 mg/kg oranında propolis verildiğinde propolisin iyi tolere edildiğini ve 48 saatlik gözlem süresi boyunca ölüm olmadığını bildirmişlerdir.⁷⁸ Brezilya ve Çin propolislerinin etanolik ekstraktlarından hazırlanan süspansiyonların 5 haftalık farelere 2230-4000 mg/kg oranında verildikten iki hafta sonrası ölüm gözlenmediği, vücut ağırlıklarının arttığı ve nekroskopide anormallikler gözlenmediği bildirilmiştir.⁷⁹

2.10. DOKU HİDROKSİPROLİNİ

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, hasarın düzelmesi için kollajenin aşırı üretim ve depozisyonu gerçekleşmektedir.⁸⁰

Hidroksiprolin; prolin iminoasitinin enzimatik hidroksilasyonu sonucu oluşmaktadır. Kollajenin yapısındaki baskın aminoasitlerden biridir ve kollajene esneklik kazandırmaktadır. Hidroksiprolin düzeyi, kollajenin yapım veya yıkım metabolizmasını değerlendirmek için bir gösterge olarak kabul edilmektedir.⁸⁰

Hidroksiprolin düzeyi; çeşitli dokularda, plazmada ve idrarda kollajen metabolizmasının normal ve patolojik durumlarının tespit edilmesi için ölçülebilmektedir.⁸¹ Kolon, deri, akciğer gibi dokularda yara iyileşmesi ile hidroksiprolin düzeyi arasındaki ilişkiyi gözlemlemek için çeşitli çalışmalar yapılmıştır.^{13,82}

Hidroksiprolin düzeyinin tespit edilmesinde; kolorimetrik yöntem, High Performance Liquid Chromatography (HPLC: Yüksek Performans Likit Kromatografi), gaz kromatografi/kütle spektrometri ve enzimatik yöntemler kullanılmaktadır.⁸¹

Yüksek Performans Likit Kromatografi yönteminde, 7-kloro-4-nitrobenzo-2-oxa-1,3-diazol (NBD-CI) ayracı kullanılması aminoasitler ile diğer a-aminoasitlerden daha yüksek floresans yoğunluğu sağlamaktadır.⁸³ Yüksek Performans Likit Kromatografi yöntemi ile 0-phthalaldehyde (OPA) ve 9-fluorenylmethyl-cloroformate (FMOC) kombinasyonunun ardışık pre-column derivatizasyonu, hidroksiprolin ölçümü için sensitivitesi ve spesifitesi gösterilmiştir.⁸⁴ FMOC derivatifi, floresans saptama ile ölçülmektedir ve hidroksiprolin ölçümü için ileri derecede sensitivite sağlamaktadır.⁸⁵

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma; Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hayvan Denepleri Yerel Etik Kurulu'ndan 27.12.2013 tarih ve 2013-62 sayılı izin alındıktan sonra Mart 2014-Mart 2015 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı tarafından Ondokuz Mayıs Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde gerçekleştirildi. Çalışma PYO.TIP.1904.14.013 proje numarası ile Ondokuz Mayıs Üniversitesi Proje Yönetim Ofisi tarafından desteklenmiştir. Ötenazi sonrası alınan örneklemeler; histopatolojik inceleme için Ondokuz Mayıs Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda, yaş dokuda hidrokspirolin ölçümü için alınan örnekler ise Ondokuz Mayıs Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı'nda değerlendirilmiştir.

3.1. DENEY HAYVANLARI VE ÇALIŞMA DÜZENİ

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 çalışma grubu, kontrol grubu ve negatif kontrol grubu olmak üzere randomize olarak 3 eşit gruba ayrıldı (Tablo 3.1).

Çalışma (Propolis) Grubu (ÇG) (n:8): Tavşanlara endoskopik mukozal rezeksiyon sonrası, 14 gün boyunca normal diyetlerine ek olarak, oral gavaj yoluyla 75 mg/kg/gün etanolik propolis ekstraktı (EPE) verildi. Cerrahi sonrası 14. günde ise ötenazi uygulandı.

Kontrol Grubu (KG) (n:8): Tavşanlar endoskopik mukozal rezeksiyon sonrası, 14 gün boyunca normal diyetleri ile beslenmeye devam ettiler ve destekleyici herhangi bir diyet ürünü kullanılmadı. Cerrahi sonrası 14. günde ise ötenazi uygulandı.

Negatif Kontrol Grubu (NKG) (n:8): Bu gruptaki tavşanlara herhangi bir cerrahi müdahale uygulanmadı ve destekleyici diyet ürünü kullanılmadı. Diğer tavşanlarla birlikte ötenazi uygulandı.

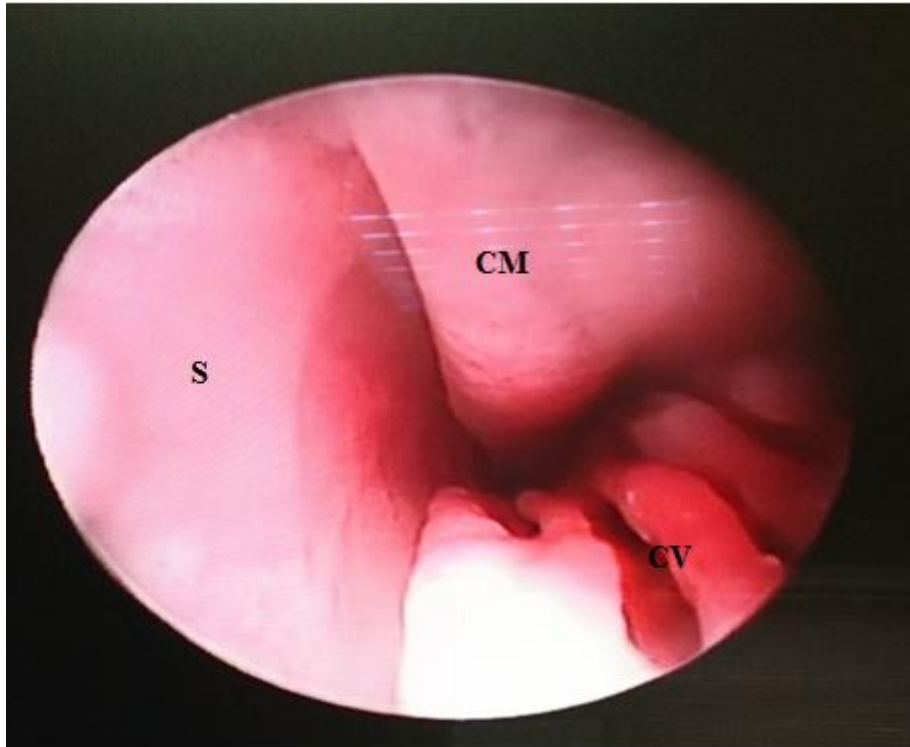
Gruplar	Denek Sayısı	Uygulanacak Tedavi
Çalışma Grubu	8	Endoskopik girişim sonrası 14 gün boyunca normal beslenmesine ek olarak oral gavaj yoluyla 75 mg/kg/gün EPE ile destek tedavi uygulanan grup
Kontrol Grubu	8	Endoskopik girişim sonrası normal beslenmesine devam eden grup
Negatif Kontrol Grubu	8	Herhangi bir cerrahi müdahale ve destek tedavi uygulanmayan grup

Tablo 3.1: Deney grupları

Cerrahi Uygulama: Çalışma ve kontrol grubundaki tavşanlara intramuskuler ketamin hidroklorür (35-50 mg/kg) ve ksilazin hidroklorür (5-10 mg/kg) ile anestezi sağlandıktan sonra, aynı cerrah tarafından her iki nazal pasajdaki konka nazalis ventralislere 3 mm-punch forseps ile mukozal rezeksiyon uygulandı (Resim 3.1, Resim 3.2).

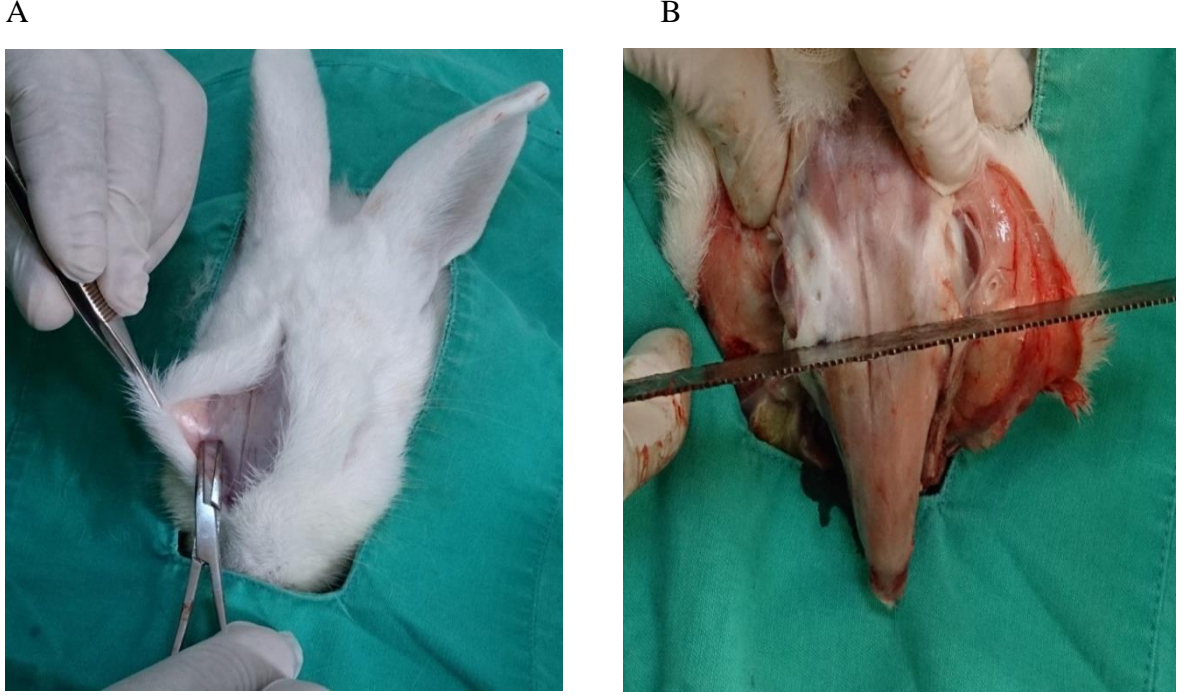


Resim 3.1: Endoskopik yolla tavşan nazal mukozasında punch forseps ile rezeksiyon yapılması



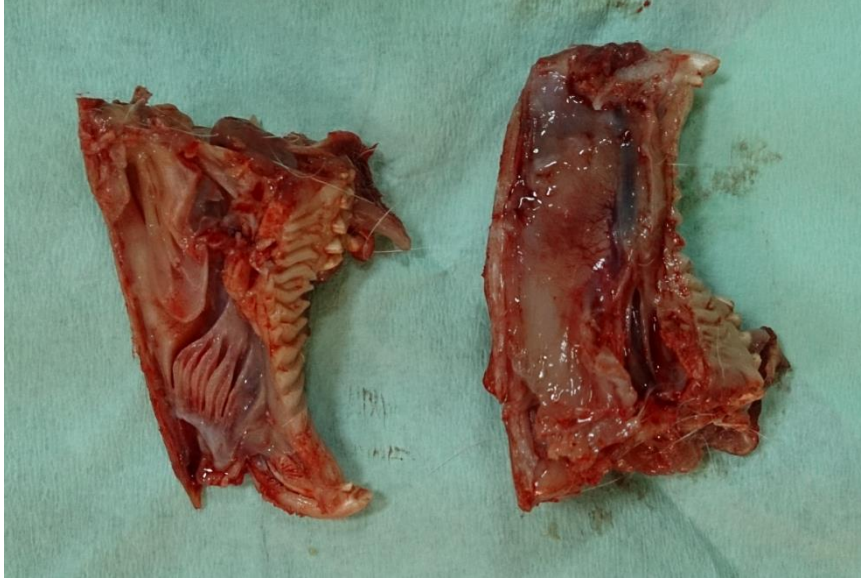
Resim 3.2: Tavşan burnunun endoskopik görünümü: S: nazal septum, CM: konka nazalis media, CV: konka nazalis ventralis

Örneklerin Alınması: çalışmanın 14. Gününde tüm tavşanlarda ötenazi uygulandıktan sonra histopatolojik inceleme ve yaş dokuda hidroksprolin düzeyi ölçümü için gerekli örneklemeler yapıldı. Örnekler alınırken öncelikle tavşan maksiller kemiği üzerindeki cilt soyularak maksiller kemik ortaya konuldu. Ardından orbita inferior sınırından maksiller kemik rezeke edildi (Resim 3.3).



Resim 3.3: Patoloji spesmenlerinin hazırlanma aşamaları; A) Maksiller kemik üzerindeki cildin soyulması, B) İnfraorbital düzeyden maksiller kemiğin rezeksiyonu

Vertikal düzlemde septal kartilaja teğet geçecek şekilde örnek iki eşit parçaya ayrıldı (Resim 3.4). İkiye ayırma işleminden sonra, septal kartilajı içeren nazal pasaj yarısı % 10'luk formol içine konularak histopatolojik inceleme için ayrıldı. Diğer nazal pasaj yarısında ise hasarlı bölge mukozası kemik üzerinden bistüri ve elevatör yardımı ile ayrılıp eksize edilip, yaş dokuda hidroksprolin düzeyi ölçümü için eppendorf tüpleri içine konularak -80 °C' de bekletildi (Resim 3.5).



Resim 3.4: Vertikal düzlemde iki parçaya ayrılan tavşan burnu

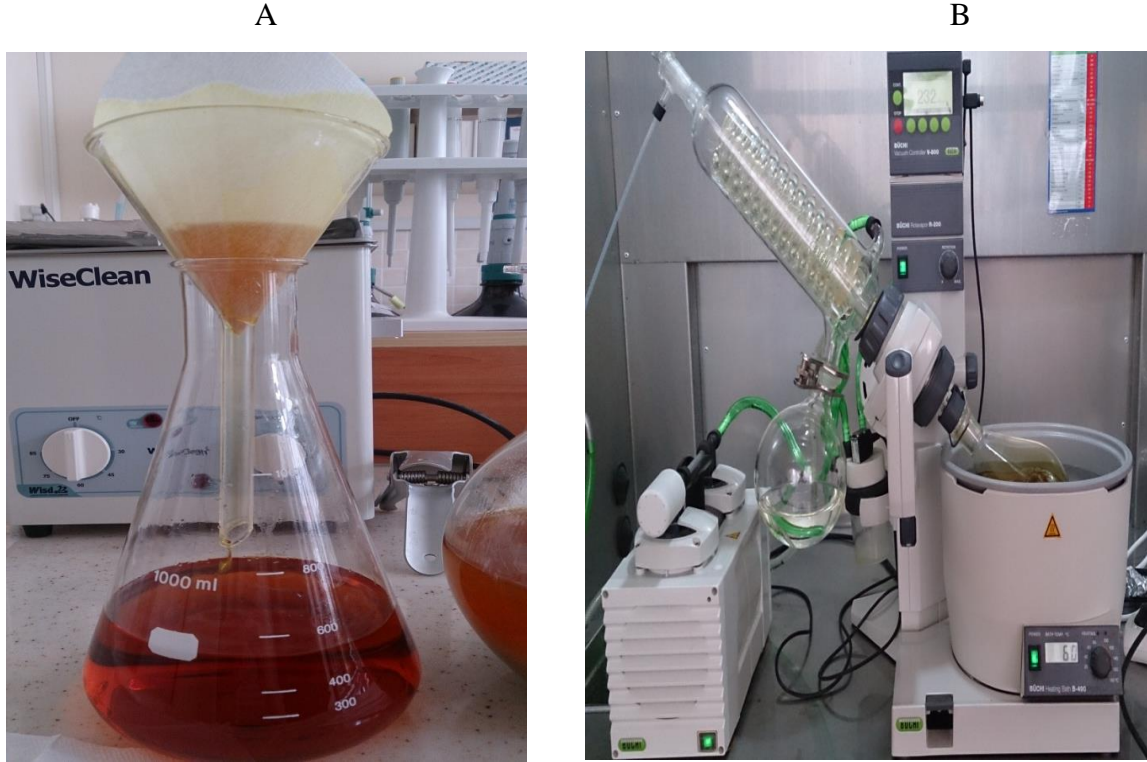


Resim 3.5: Eppendorf tüpler içine konulan hasarlı mukoza örnekleri

3.2. PROPOLİS ÖZÜTÜNÜN HAZIRLANMASI

Propolis, 2013 yılında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Ziraat Fakültesi tarafından, Samsun bölgesindeki kovanlardan toplanılarak elde edilmiştir. Ham propolis öncelikle elektrikli doğrayıcı yardımıyla küçük parçalara ayrıldı. Çalışmada kullanılacak olan etanolik propolis ekstraktı (EPE), Krell'in tanımladığı yöntemle hazırlandı.⁸⁶ Yüz gram ham propolis 1900 ml % 70'lik etanol ile karıştırıldı. Bu karışım ışığı geçirmemesi için alüminyum folyo ile sarılmış bir şişe içerisinde 1 hafta boyunca günde 2 kez çalkalanarak saklandı. 1 haftanın sonunda EPE Whatman filtre kağıdından süzüldü.

Ardından vakum evaporatörle karışımdaki etanol buharlaştırılarak alkolden arındırılmış EPE elde edildi (Resim 3.5). Operasyondan itibaren 14 gün boyunca çalışma grubundaki tavşanlara oral gavaj yoluyla EPE, 75 mg/kg/gün diyet desteği olarak uygulandı.



Resim 3.6: Etanolik propolis ekstraktının hazırlanması A) Ekstraktın filtre kağıdı ile süzülmesi, B) Karışımdaki etanolün vakum evaporatör ile buharlaştırılması

3.3. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

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.⁸⁷ ve Garcia ve ark.'nın⁸⁸ yaptıkları çalışmalar modifiye edilerek 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 enflamatuvar hücre sayısı kantitatif olarak, subepitelyal fibrozis ve kollajen yoğunluğu ise semikantitatif olarak değerlendirildi (Tablo 3.2, Tablo 3.3, Tablo 3.4).

Parametre	Araç	Yöntem
Epitelyal kalınlık	HE - 20 X objektifle	Her bir spesimde yara yerindeki epitel kalınlığı 5 farklı alanda ölçülüp ortalaması alındı, ardından grup ortalaması oluşturuldu.
Subepitelyal kalınlık	HE - 20 X objektifle	Her bir spesimde yara yerindeki subepitelyal kalınlık 5 farklı alanda ölçülüp ortalaması alındı, ardından grup ortalaması oluşturuldu.

Tablo 3.2: Morfometrik histopatolojik ölçümler (Khalmuratova ve ark. nın⁸⁷ yaptıkları çalışma modifiye edilerek oluşturulan değerlendirme kriterleri)

Parametre	Araç	Yöntem
Enflamatuvar hücre sayısı	HE - 40 X objektifle	Her bir spesimde yara yerindeki 5 farklı alanda toplam nötrofil sayısı hesaplandıktan sonra grup ortalaması oluşturuldu.
Siliyer hücre sayısı	HE - 40 X objektifle	Her bir spesimde yara yerindeki 5 farklı alanda toplam siliyer hücre sayısı hesaplandıktan sonra grup ortalaması oluşturuldu.
Goblet hücre sayısı	MÜB - 40 X objektifle	Her bir spesimde yara yerindeki 5 farklı alanda toplam goblet hücre sayısı hesaplandıktan sonra grup ortalaması oluşturuldu.

Tablo 3.3: Kantitatif histopatolojik ölçümler (Khalmuratova ve ark. nın⁸⁷ yaptıkları çalışma modifiye edilerek oluşturulan değerlendirme kriterleri)

Parametre	Araç	Yöntem
Kollajen yoğunluğu	MÜB - 20 X objektifle	Her bir spesmen için kollajen yoğunluğu belirlendikten sonra grup ortalaması alındı. Normal kollajen yoğunluğu: 0 Hafif artış:1 Orta dereceli artış:2 Şiddetli artış:3
Subepitelyal fibrozis	MÜB - 20 X objektifle	Her bir spesimde subepitelyal fibrozis yoğunluğu belirlendikten sonra grup ortalaması alındı. Fibrozisin olmaması: 0 Hafif artış:1 Orta dereceli artış:2 Şiddetli artış:3

Tablo 3.4: Semikantitatif histopatolojik ölçümler (Garcia ve ark.'nın⁸⁸ yaptıkları çalışma modifiye edilerek oluşturulan değerlendirme kriterleri)

3.4. DOKUDA HİDROKSİPROLİN DÜZEYİNİN BELİRLENMESİ

Hutson ve ark.'nın kullandığı yöntem modifiye edilerek dokulardaki hidroksiprolin düzeyi ölçüldü.⁸⁵

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

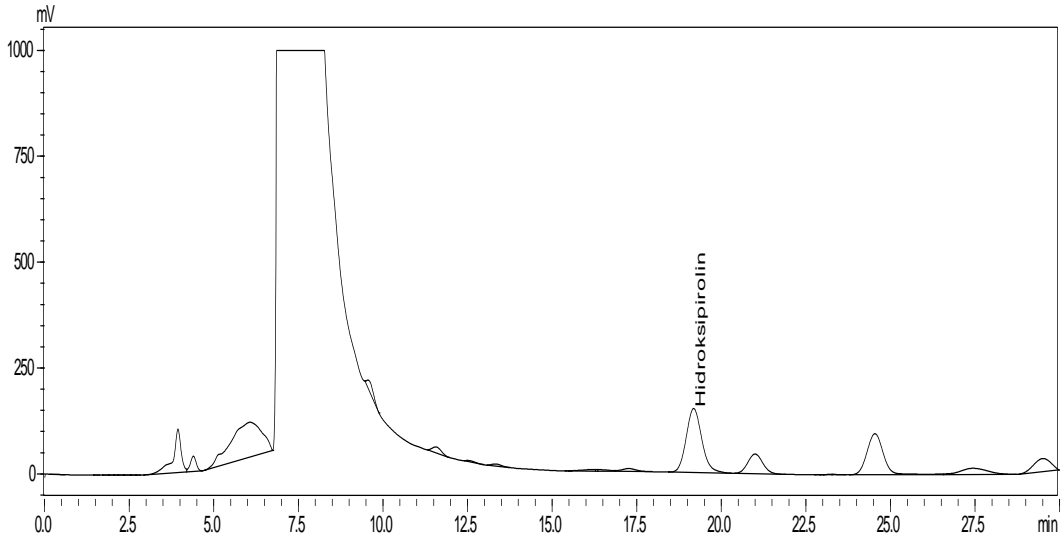
Mobil faz asetonitril/glasiyel asetik asit (%3) 350:650 ml (v.v) ile hazırlandı. Solüsyonun pH'sı sodyum asetat ile 4,3'e ayarlandı.

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

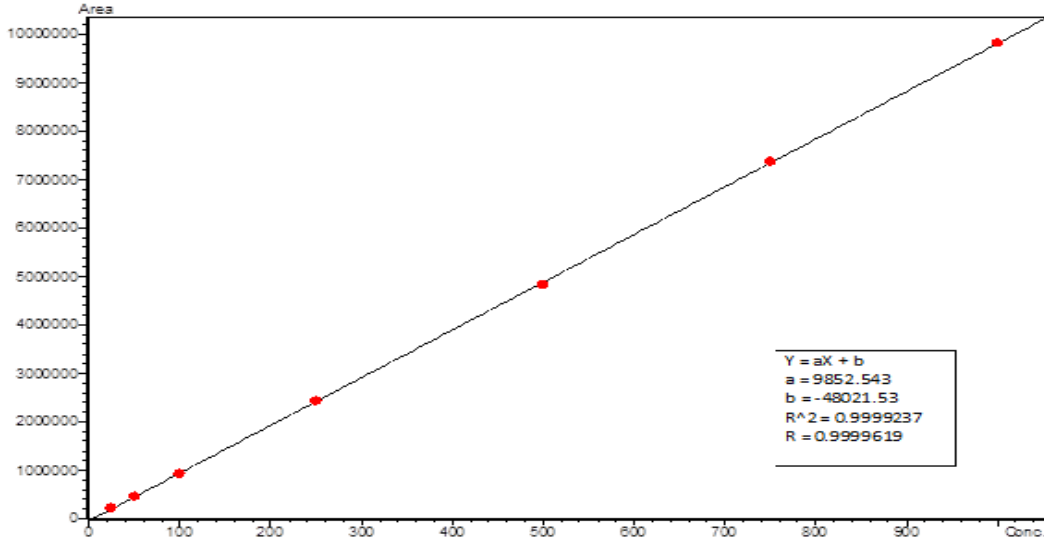
Lichrosper 100 RP18, 5 μ m, 4x250 mm (Teknokroma, Barcelona, Spain) kolon kullanıldı. Mobil fazın akış hızı dakikada 1 ml olacak şekilde ayarlandı.

Dokuların Hazırlanması: Dokular analiz süresine kadar -80 °C de saklandı. Numuneler 6 M HCl ile homojenize edildi. 200 μ l homojenat cam tüpe alınıp 6 M HCl eklendi. Her bir tüpe 2 μ M sarkozin eklenip 110 °C de 18 saat inkubasyona bırakıldı. Hidrolizatlar oda ısısında soğutularak 6 M NaOH ile nötralize edildi. Örneklerin pH sı 6 M NaOH ile 9,5 \pm 1,0'a ayarlandı. İnkübe edilen homojenattan 900 μ l 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.

Hesaplama yapılacak kalibrasyon eğrisi, 25-1000 μ M arasındaki yedi farklı konsantrasyonda hidrokspirolin standardı kullanılarak oluşturuldu (R^2 0,9999) (Şekil 3.1, Şekil 3.2).



Şekil 3.1: 500 μ M Hidrokspirolin standardına ait HPLC-FLD kromatogramı



Şekil 3.2: Hidroksiprolin standardizasyon eğrisi

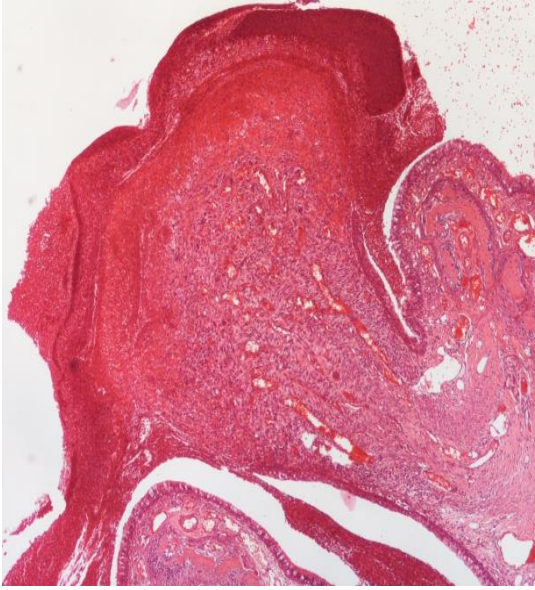
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin değerlendirilmesinde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 15.0 versiyon paket program kullanıldı. Veriler aritmetik ortalama (AO), standart sapma (SS) ve ortanca (minimum, maksimum) ile gösterildi. Sayımla elde edilen veriler frekans (%) ile ifade edildi. Normallik dağılımı Shapiro Wilk testi ile değerlendirildi. Üçlü grup karşılaştırmasında normal dağılıma uyan veriler tek yönlü varyans analizi ve sonrasında homojenlik varsayımını sağlamayan ikili gruplar Tamhane Testi ile karşılaştırıldı. Üçlü grup karşılaştırmasında normal dağılıma uymayan veriler Kruskal-Wallis varyans analizi ve sonrasında ikili gruplar Bonferonni düzeltilmeli Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. İstatistiksel önemlilik düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

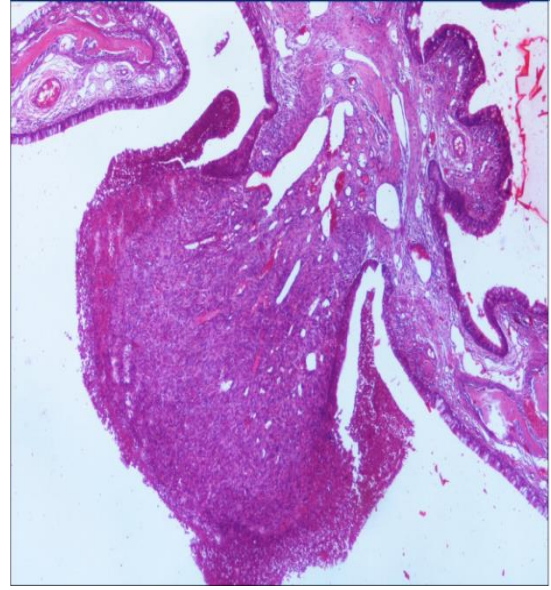
4.BULGULAR

4.1. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

Epitelyal kalınlık: Yara yerinde, ÇG' de bir denekte (P8), KG' de ise üç denekte (K4, K6, K8) yaygın granülasyon dokusu nedeniyle epitelin dökülmüş olduğu ülseratif alanlar gözlemlendi ve bu alanlarda yer yer kemik trabeküllerinde de silinme izlendi (Resim 4.1, Resim 4.2).



Resim 4.1: ÇG' de aşırı granülasyon dokusu gelişen deneğe ait görünüm (HE, X 4 objektif)



Resim 4.2: KG' de aşırı granülasyon dokusu gelişen deneklerden birine ait görünüm (HE, X 4 objektif)

Yara yerindeki epitel kalınlığı tüm gruplarda değerlendirildiğinde; KG' de daha fazla olmak üzere, hem ÇG hem de KG' de epitelin hipertrofik hal aldığı görüldü.

Epitelyal kalınlık açısından gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında ise; ÇG ile KG arasında anlamlı fark izlenmemiştir. ($p=0,2$; Mann Whitney U testi) (Tablo 4.1).

	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	Negatif Kontrol Grubu	P Değeri
AO±SS	41,30±8,21	45,60±5,97	19,00±5,34	ÇG-KG p= 0,2
Med (Min-Mak)	40,68 (30,4-54,4)	45,38 (37,9-55,0)	17,77 (13,4-30,5)	ÇG-NKG p<0,05
				KG-NKG p<0,05

Tablo 4.1: Epitelyal kalınlığın gruplara göre dağılımı (AO: Aritmetik Ortalama, SS: Standart Sapma, Med: Median, Min: Minimum, Mak: Maksimum)

Subepitelyal kalınlık: Aşırı granülasyon dokusunun görüldüğü ÇG’ de bir denekte (P8), KG’ de ise üç denekte (K4, K6, K8) subepitelyal alanda ileri derecede hipertrofi izlendi.

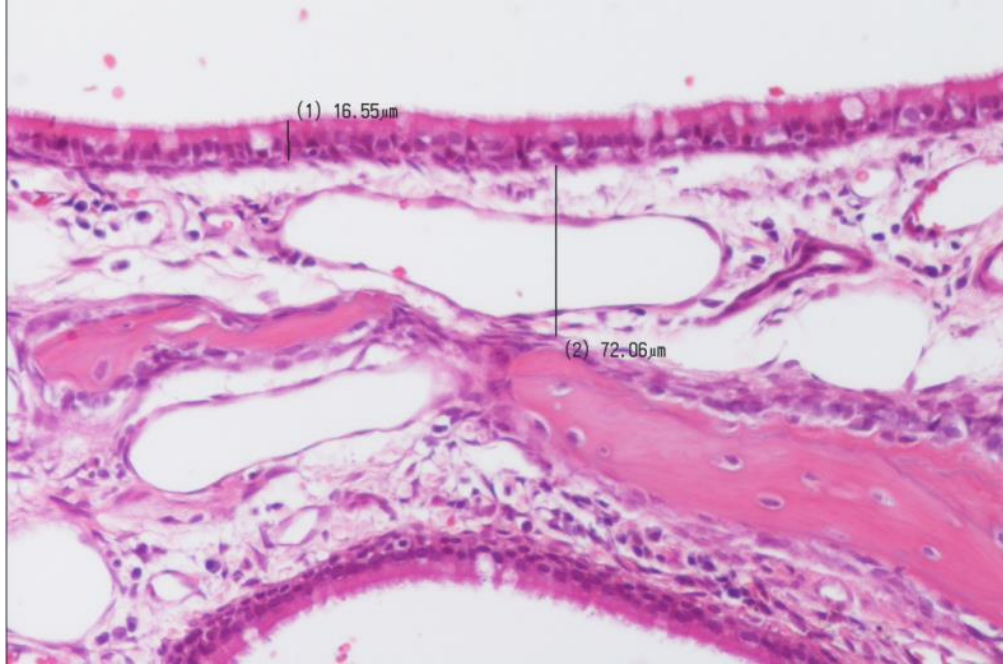
KG’ de daha fazla olmak üzere ÇG ve KG’ nin her ikisinde de subepitelyal hipertrofi izlendi.

Subepitelyal kalınlık açısından gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında ise ÇG ile KG arasında anlamlı fark izlenmemiştir (p=0,92; Tamhane testi) (Tablo 4.2).

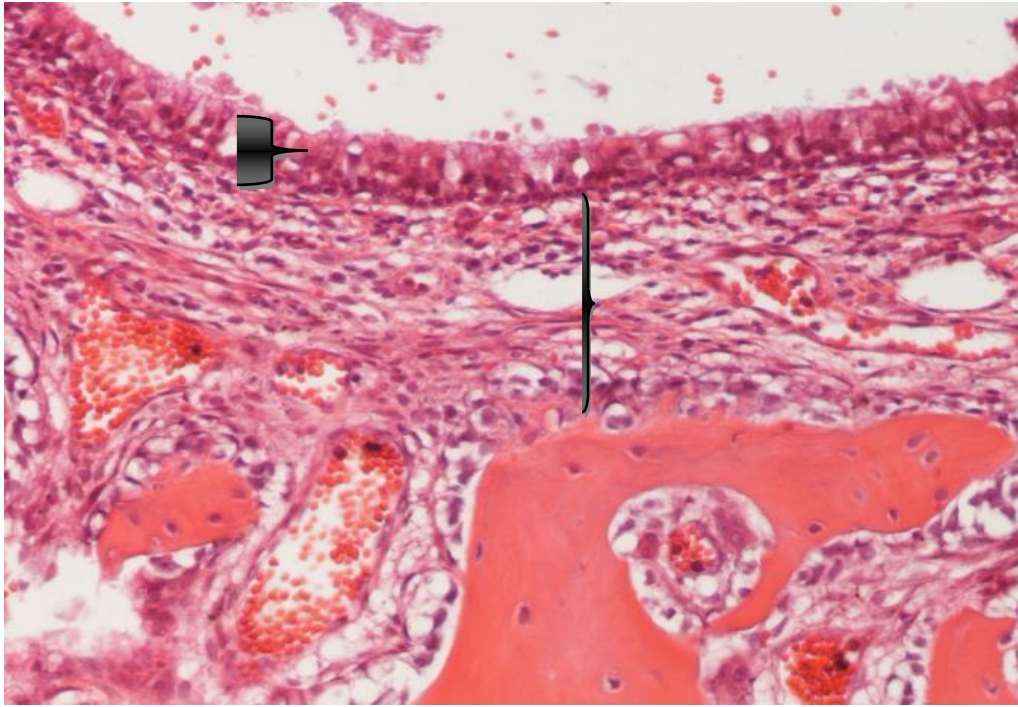
	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	Negatif Kontrol Grubu	P Değeri
AO±SS	159,49±64,28	162,74±72,87	94,09±18,78	ÇG-KG p=0,92
Med(Min-Mak)	159,65 (80,07-229,6)	135,63 (89,83-270,15)	94,02 (66,84-128,46)	ÇG-NKG p<0,05
				KG-NKG p<0,05

Tablo 4.2: Subepitelyal kalınlığın gruplara göre dağılımı (AO: Aritmetik Ortalama, SS: Standart Sapma, Med: Median, Min: Minimum, Mak: Maksimum)

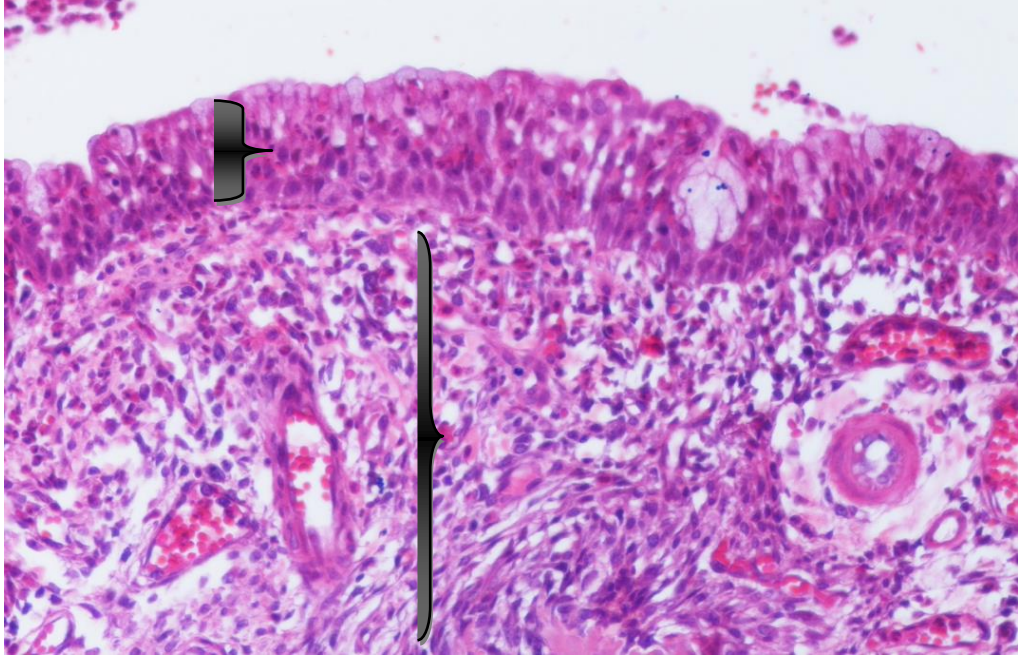
Her üç gruptan birer adet spesimde epitelyal ve subepitelyal kalınlık ölçümü Resim 4.3, Resim 4.4 ve Resim 4.5’ de gösterilmiştir.



Resim 4.3: NKG' de normal epitelyal ve subepitelyal kalınlık ölçümü (HE ,X 20)



Resim 4.4: ÇG' de epitelyal ve subepitelyal alanda izlenen hipertrofi (HE X 20, kalın ok: hipertrofik epitel, ince ok: subepitelyal alan)



Resim 4.5: KG' de epitelyal ve subepitelyal alanda izlenen hipertrofi (HE X 20, kalın ok: hipertrofik epitel, ince ok: subepitelyal alan)

Siliyer hücre sayısı: ÇG ve KG' nin her ikisinde de, NKG' ye oranla siliyer hücre sayısında azalma olduğu izlendi.

Siliyer hücre sayısı açısından gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, ÇG ile KG arasında anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0,72$; Mann Whitney U testi) (Tablo 4.3).

	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	Negatif Kontrol Grubu	P Değeri
AO±SS	8,00±3,46	9,75±13,43	60,00±29,92	ÇG-KG $p=0,72$
Med(Min-Mak)	7,00 (5-16)	4,50 (1-40)	66,00 (12-103)	ÇG-NKG $p<0,05$
				KG-NKG $p<0,05$

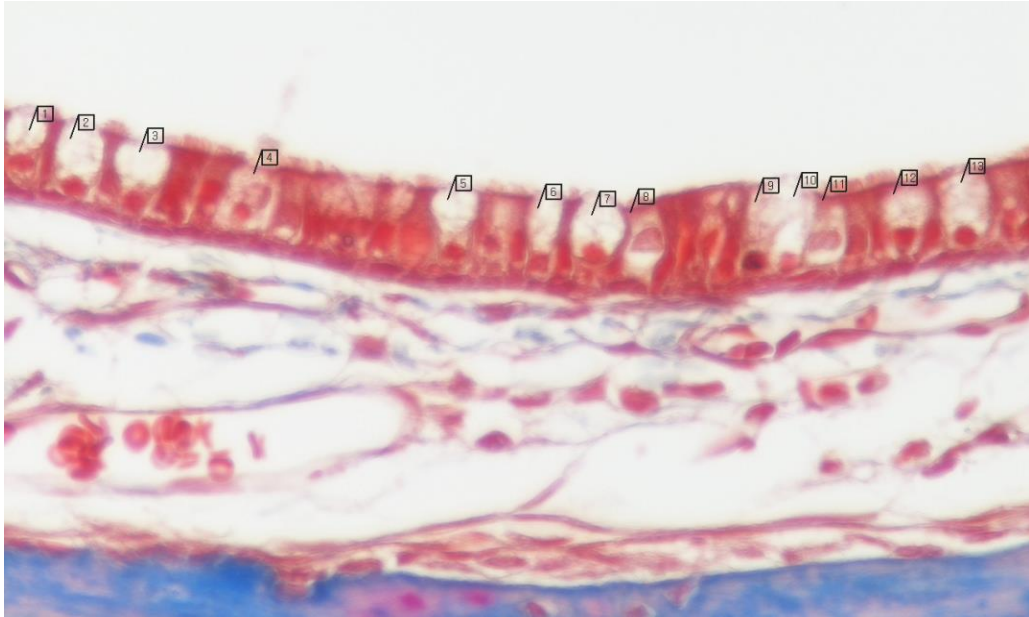
Tablo 4.3: Siliyer hücre sayısının gruplara göre dağılımı (AO: Aritmetik Ortalama, SS: Standart Sapma, Med: Median, Min: Minimum, Mak: Maksimum)

Goblet hücre sayısı: KG' de daha fazla olmak üzere ÇG ve KG' de, NKG' ye oranla goblet hücre sayısında artış izlendi. Resim 4.6'da goblet hücre sayımı gösterilmiştir.

Goblet hücre sayısı açısından gruplar karşılaştırıldığında ise; ÇG ile KG arasında anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0,38$; Mann Whitney U testi) (Tablo 4.4).

	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	Negatif Kontrol Grubu	P Değeri
AO±SS	65,62±12,928	77,25±20,954	55,38±12,432	ÇG-KG $p=0,38$
Med(Min-Mak)	66,50 (39-83)	70,50 (48-108)	53,50 (43-84)	ÇG-NKG $p<0,05$
				KG-NKG $p<0,05$

Tablo 4.4: Goblet hücre sayısının gruplara göre dağılımı (AO: Aritmetik Ortalama, SS: Standart Sapma, Med: Median, Min: Minimum, Mak: Maksimum)



Resim 4.6: NKG' de goblet hücre sayımı (MÜB X 40)

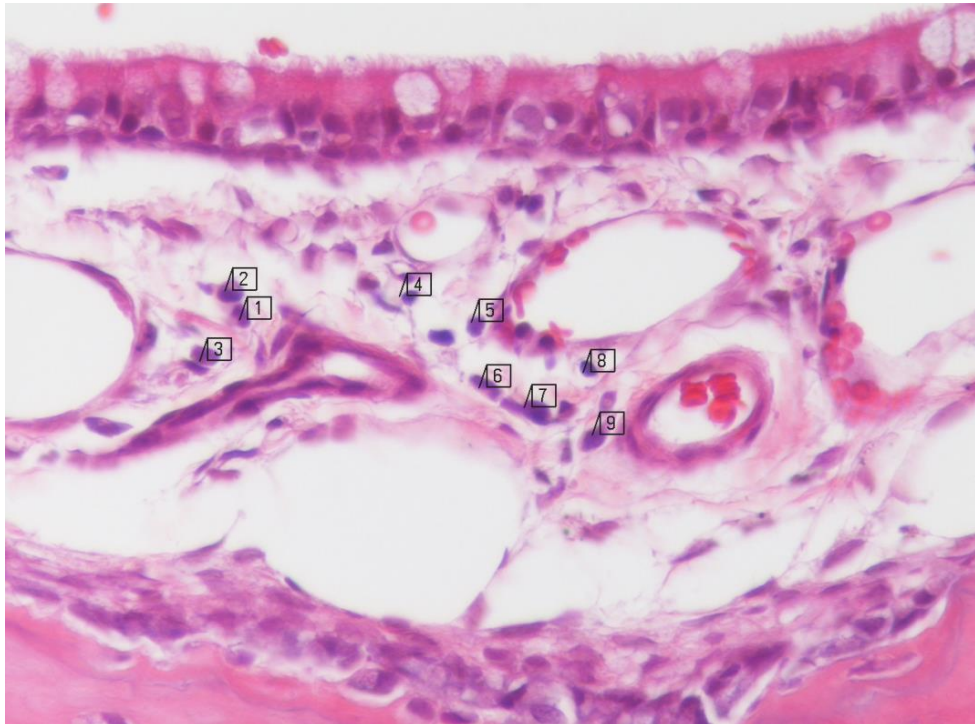
Enflamatuvar hücre sayısı: KG' de daha fazla olmak üzere her iki grupta da NKG' ye oranla nötrofil sayısında belirgin artış izlendi. Bununla birlikte ÇG' de, KG'

ye oranla nötrofil sayısı anlamlı olarak daha azdı. Resim 4.7’de nötrofil sayımı gösterilmiştir.

Gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında; ÇG’ de anlamlı olarak nötrofil sayısının daha az olduğu ve enflamasyonun gerilemiş olduğu görülmüştür (p=0,019; Tamhane testi) (Tablo 4.5).

	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	Negatif Kontrol Grubu	P Değeri
AO±SS	52,63±17,328	96,38±32,196	22,88±13,410	ÇG-KG p=0,019
Med(Min-Mak)	50,0 (25-85)	99,5 (50-140)	21,50 (5-44)	ÇG-NKG p<0,05
				KG-NKG p<0,05

Tablo 4.5: Nötrofil hücre sayısının gruplara göre dağılımı (AO: Aritmetik Ortalama, SS: Standart Sapma, Med: Median, Min: Minimum, Mak: Maksimum)



Resim 4.7: NKG’ de nötrofil hücre sayımı (HE X 40)

Subepitelyal fibrozis: ÇG' de iki denekte (P5, P8), KG' de ise üç denekte (K4, K6, K8) şiddetli fibrozis izlendi.

Gruplar karşılaştırıldığında ÇG ile KG arasında anlamlı fark izlenmemiştir (p=0,72; Mann Whitney U testi) (Tablo 4.6).

	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	Negatif Kontrol Grubu	P Değeri
AO±SS	1,88±0,835	1,75±1,035	0,38±0,518	ÇG-KG p=0,72
Med(Min-Mak)	2 (1-3)	1 (1-3)	0(0-1)	ÇG-NKG p<0,05
				KG-NKG p<0,05

Tablo 4.6: Subepitelyal fibrozisin gruplara göre dağılımı (AO: Aritmetik Ortalama, SS: Standart Sapma, Med: Median, Min: Minimum, Mak: Maksimum)

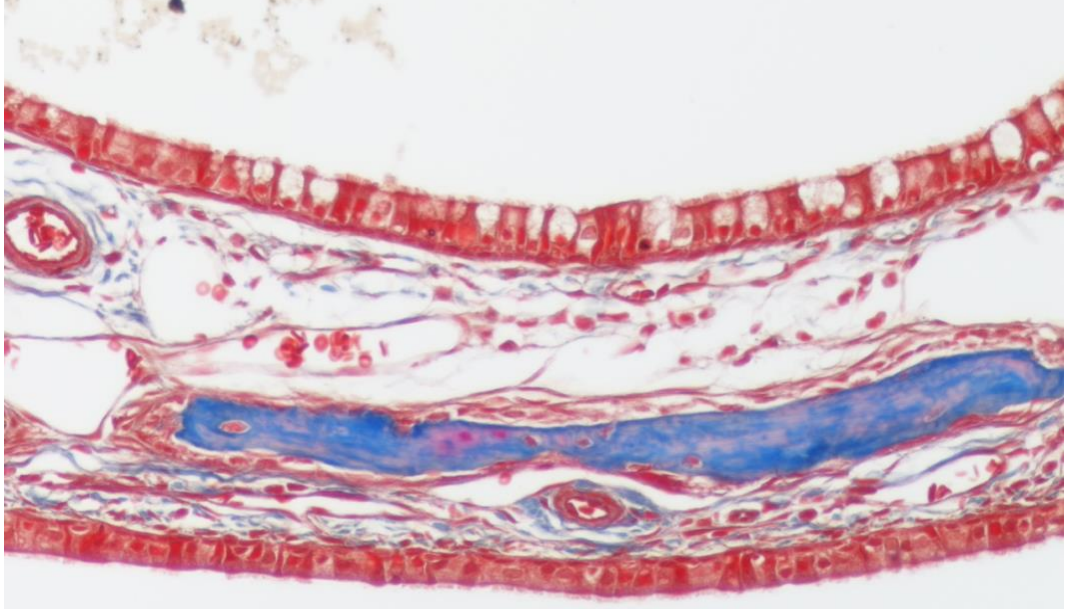
Kollajen yoğunluğu: ÇG' de 1 denekte (P8), KG' de ise üç denekte (K4, K6, K8) kollajen yoğunluğunda şiddetli artış izlendi.

Gruplar karşılaştırıldığında ÇG ile KG arasında anlamlı fark izlenmemiştir (p=1; Mann Whitney U testi) (Tablo 4.7).

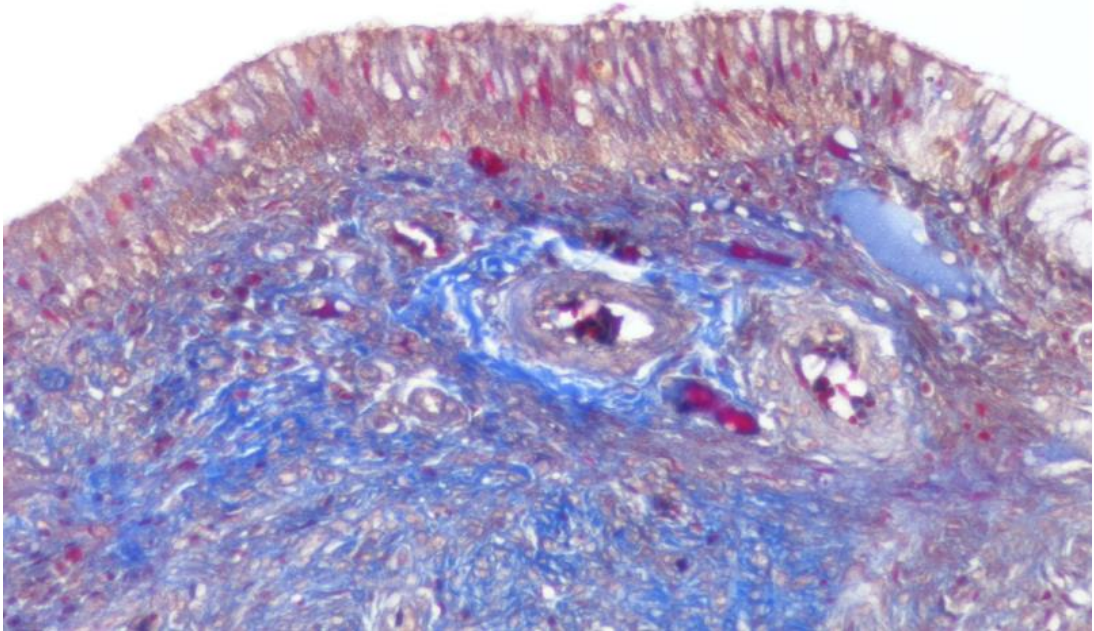
	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	Negatif Kontrol Grubu	P Değeri
AO±SS	2,0± 0,535	2,0±0,926	0,38±0,518	ÇG-KG p=1
Med(Min-Mak)	2 (1-3)	2 (1-3)	0 (0-1)	ÇG-NKG p<0,05
				KG-NKG p<0,05

Tablo 4.7: Kollajen yoğunluğunun gruplara göre dağılımı (AO: Aritmetik Ortalama, SS: Standart Sapma, Med: Median, Min: Minimum, Mak: Maksimum)

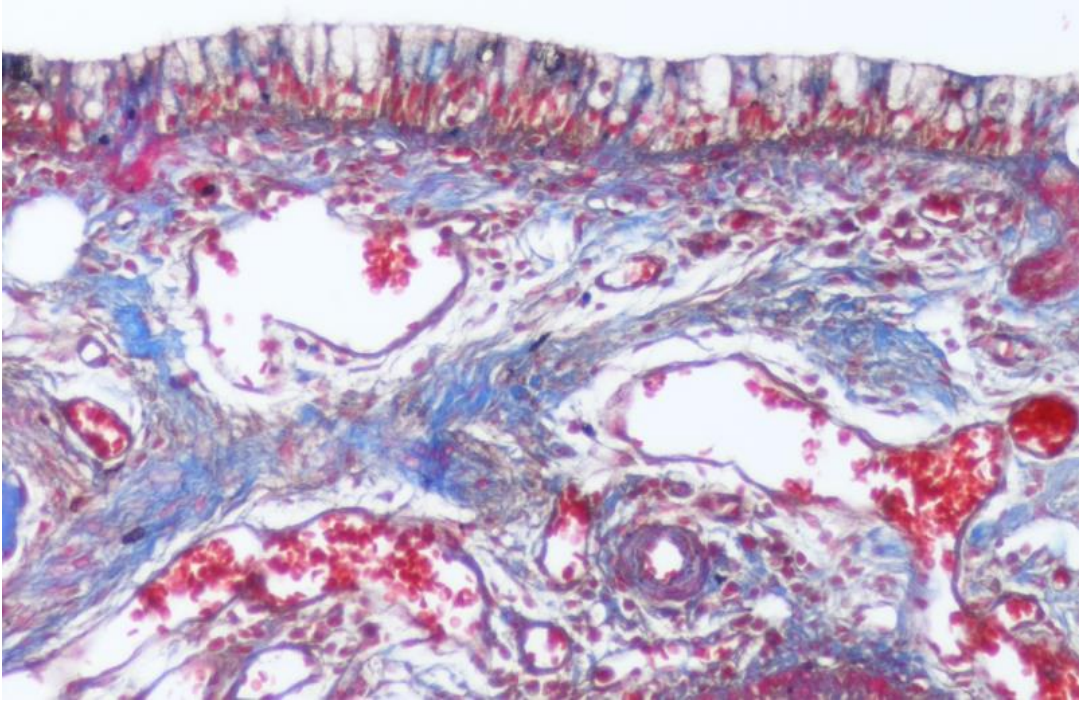
ÇG ve KG' deki bazı deneklere ait farklı fibrozis ve kollajen yoğunlukları Resim 4.8, Resim 4.9, Resim 4.10 ve Resim 4.11' de verilmiştir.



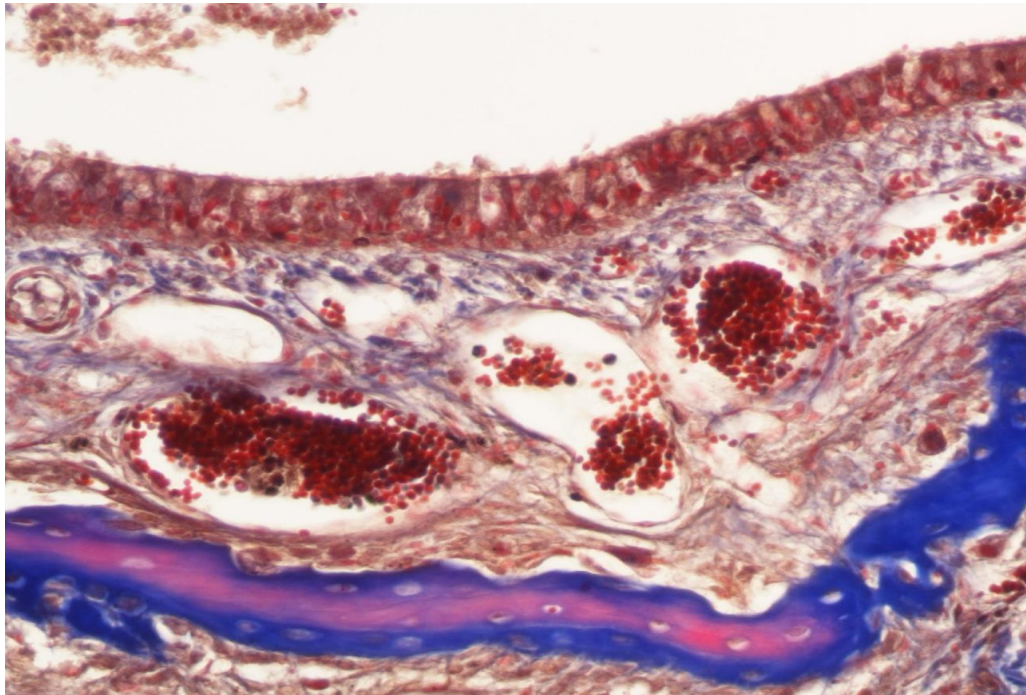
Resim 4.8: NKG' de izlenen normal kollajen dizilimi (Masson boyama, X 20)



Resim 4.9: KG' de izlenen şiddetli fibrozis ve kollajen yoğunluğunda şiddetli artış (Masson boyama, X 20)



Resim 4.10: KG' de izlenen orta dereceli fibrozis ve kollajen yoğunluğunda orta derece artış (Masson boyama, X 20)



Resim 4.11: ÇG' de izlenen hafif derecede fibrozis ve kollajen yoğunluğunda hafif artış (Masson boyama X 20)

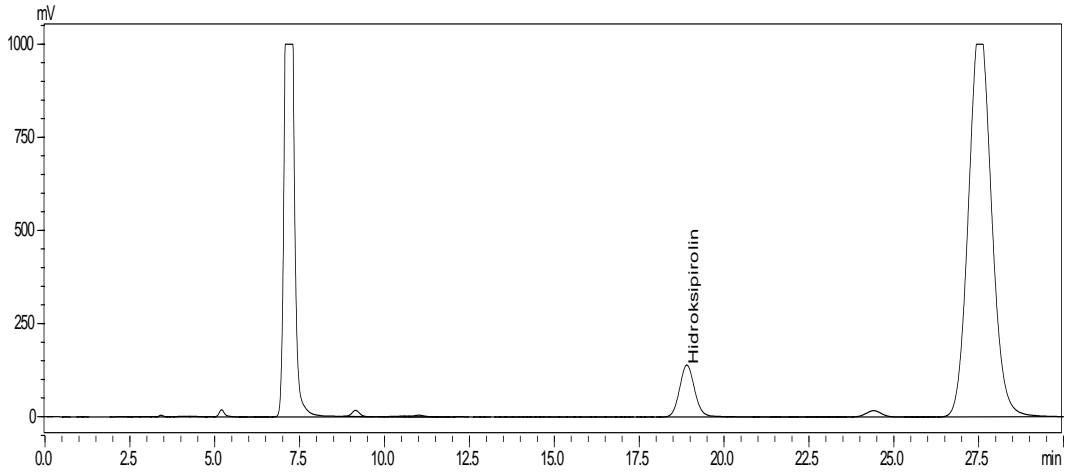
4.2. HİDROKSİPROLİN DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Her iki grupta da yaş dokuda ölçülen hidroksiprolin düzeyi NKG' ye göre düşük saptandı. İstatistiksel olarak ise gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir ($p>0,05$; Mann Whitney U testi) (Tablo 4.8).

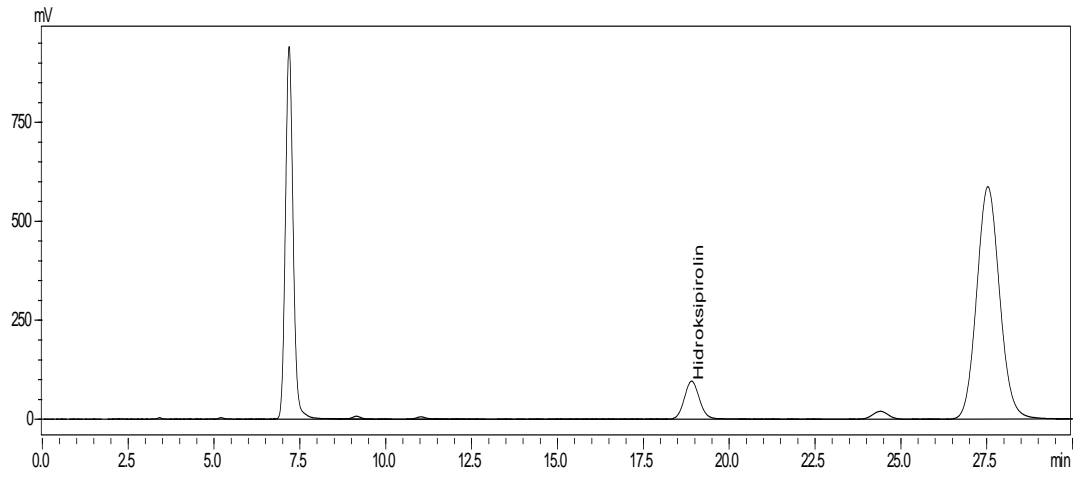
	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	Negatif Kontrol Grubu	P Değeri
AO±SS	41,1488± 11,14563	40,4057± 23,92726	52,6029± 21,84858	ÇG-KG $p>0,05$
Med(Min-Mak)	46,19(22,56- 54,38)	34,45(24- 93,08)	46,1300(35,12- 94,27)	ÇG-NKG $p>0,05$
				KG-NKG $p>0,05$

Tablo 4.8: Hidroksiprolin düzeyinin gruplara göre dağılımı (AO: Aritmetik Ortalama, SS: Standart Sapma, Med: Median, Min: Minimum, Mak: Maksimum)

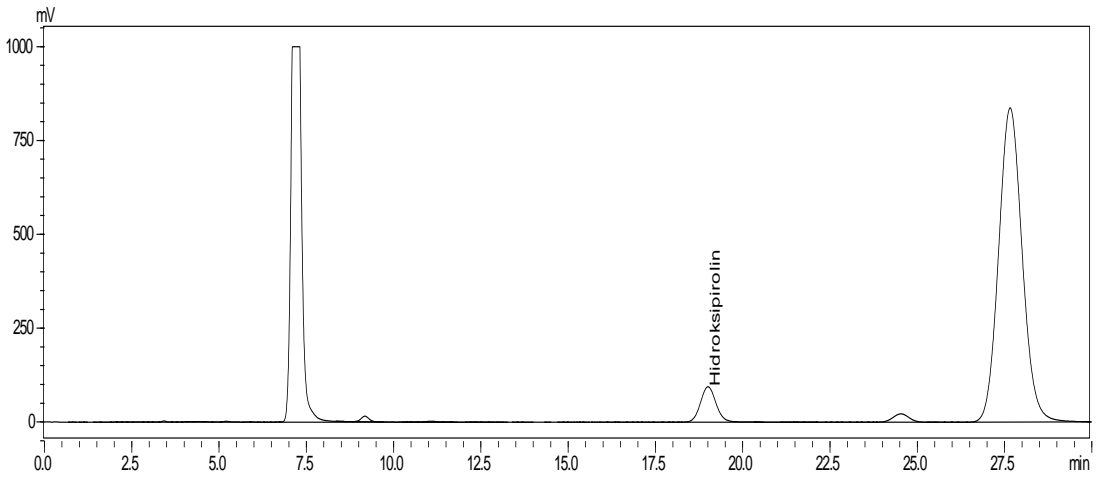
Her üç gruptan bir numuneye ait HPLC-FLD kromatogramları Şekil 4.1, Şekil 4.2 ve Şekil 4.3'lerde verilmiştir.



Şekil 4.1: NKG' den bir numuneye ait HPLC-FLD Kromatogramı



Şekil 4.2: KG' den bir numuneye ait HPLC-FLD Kromatogramı



Şekil 4.3: PG' 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 endikasyonla uygulanmaktadır. Epistaksis, koanal atrezi, anjiofibrom, townwaldt kisti tedavisi, septoplasti, dakriorinosistostomi ve türbinoplasti uygulamaları da FESC' nin diğer kullanım alanlarıdır.^{1,2}

Fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi sonrası, doğru uygulanmış postoperatif bakım, hastaların iyileşme süresini kısaltmakta ve revizyon cerrahisi sıklığını azaltmaktadır.⁵ Erken postoperatif bakım amacıyla nazal salin irrigasyonu, krut debridmanı, sistemik ve lokal steroidler ve antibiyotikler kullanılabilir.^{5,41,47,49}

Sistemik steroidlerin antienflamatuvar etkileri sayesinde, postoperatif dönemde oluşan mukozal ödemi sınırlandırarak, obstrüksiyona bağlı semptomları azalttığını bildiren çalışmalar mevcuttur.⁴⁷ Ancak yan etki potansiyelleri göz önüne alındığında steroidlerin sistemik kullanımı tartışmalıdır.⁴⁸ Topikal steroidler ise antienflamatuvar etkileri ve sistemik yan etkilerinin olmaması nedeniyle postoperatif dönemde tercih edilebilmektedirler.^{49,89}

Fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi sonrası postoperatif bakımla ilgili literatürde bir görüş birliği yoktur.⁵ Antienflamatuvar etkileri nedeniyle steroidlerin kullanılıyor olması, farklı antienflamatuvar ajanların da bu amaçla kullanılabileceği fikrini doğurmaktadır. Bu nedenle yüzyıllardır yanık ve yaraların tedavisinde kullanılan, literatürde antibakteriyel,⁸ antienflamatuvar^{9,10} ve antioksidan^{11,12} etkiye sahip olduğu bildirilmiş olan propolisin sistemik kullanımının nazal mukozada enflamasyonu azaltarak ve epitelyal kapanmayı hızlandırarak yara iyileşmesini olumlu yönde etkileyeceği düşüncesiyle çalışmamız planlanmıştır.

Propolis, bal arıları tarafından toplanan ve arıların enzimleri ile değişikliğe uğrattıkları reçine benzeri bir maddedir.⁶⁰ Bal arılarının propolisi; kovanda oluşan çatlak ve yarıkların kapatılması, kovanda öldürülen yabancı böceklerin kokuşmasının engellenmesi, kovanın içinin sıcak tutulması ve kontaminasyonun önlenmesi gibi pek çok amaçla kullandıkları düşünülmektedir.⁶¹ Literatürde yapılan çeşitli çalışmalarda propolisin özellikle antienflamatuvar ve antioksidan özelliği nedeniyle; cilt ve mukoza yaralarının, cerrahi anastomoz hattının ve kemik kırığının iyileşmesinde, enflamasyona

bağlı olarak gelişen artrit, peritonit, plörezi gibi durumların tedavisinde kullanıldığı ve olumlu etkiye sahip olduğu bildirilmiştir.^{13,14,82,90,91}

Hu ve ark. yaptıkları çalışmada, etanolik (EPE) ve su ile oluşturulan propolis ekstraktının (WSD) oral kullanımının akut enflamasyona etkisini araştırmışlardır. Ratlarda deneysel olarak pati ödemi, artrit ve plörezi oluşturmuşlar, ardından denekleri oral EPE, oral WSD ve oral prednizolon uygulanan gruplara ayırmışlardır. Her iki propolis ekstraktının, prednizolon uygulanan gruba benzer şekilde deneysel olarak oluşturulan pati ödemi azalttığını, deneysel olarak oluşturulan artrit modelinde; eksuda içindeki IL-6 düzeyini azalttığını, EPE' nin ayrıca PGE2 düzeyini azalttığını izlemişlerdir. Ayrıca deneysel olarak plörezi oluşturulan ratlarda; her iki preparatın prednizolon uygulanan gruptakine benzer şekilde eksuda miktarında, eksuda içindeki PGE2 düzeyinde, protein miktarında ve nötrofil sayısında anlamlı olarak azalmaya neden olduğunu gözlemişlerdir. Mevcut sonuçlar dikkate alındığında propolisin steroidlerle benzer şekilde antienflamatuar etkisinin olabileceğini belirtmişlerdir.⁹⁰

Hu ve ark.'nin⁹⁰ yaptıkları bu çalışma bizim FESC sonrası antienflamatuar etkisi nedeniyle steroid kullanımına alternatif olarak sistemik propolis kullanma fikrimizi destekleyici niteliktedir.

Propolisin % 45-55'ini flavonoidler ve fenolik maddeleri içeren reçine kısmı oluşturmaktadır. Bal mumu ve bitkisel elemanlar % 23-35'ini, % 10'unu esansiyel yağlar, % 5'ini proteinler ve aminoasitlerden oluşan polen, % 5'ini ise diğer organik bileşikler, mineraller, ketonlar, laktonlar, steroidler ve çeşitli elementler oluşturmaktadır.¹⁶

Propolis; eter, kloroform, aseton ve diğer organik çözücüler ile kısmen, etanol ile büyük ölçüde çözünmekte, suda ise zor çözünmektedir. Propolis içerisindeki aktif bileşenler, herhangi bir çözücü ile çözüldükten sonra ortaya çıkmaktadırlar.⁹² Etanol dışındaki çözücüler kullanıldığında, propolisten izole edilecek maddelerin farklılaştığını ve birçok bileşenin izole edilemediğini bildiren görüşler mevcuttur.^{64,93} Bu nedenle etanol dışındaki çözücüler çok fazla tercih edilmemekte ve tıbbi alanlarda genellikle % 70'lik alkolde çözülmüş çözelti olarak kullanılmaktadır.⁹³ Bizim çalışmamızda da propolis % 70'lik alkolde çözüldürülmüş ve Krell'in⁸⁶ uyguladığı yöntem kullanılarak etanolik propolis ekstraktı elde edilmiştir.

Kafeik asit fenetil ester (CAPE)'in, propolisin antioksidan ve antienflamatuar etkilerinden sorumlu biyolojik olarak aktif önemli komponentlerinden biri olduğu düşünülmektedir.^{11,75} Borelli ve ark. ratlarda deneysel olarak pati ödemi, plörezi ve artrit oluşturmuşlar; CAPE'li propolis (EPE), CAPE'siz propolis (EPE W/C) ve propolisin önemli bileşenleri olan CAPE ve galanginin antienflamatuar etkisini karşılaştırmışlardır. EPE' nin yüksek dozda, CAPE' nin orta ve yüksek dozda pati ödemini azalttığını izlemişlerdir. CAPE ve EPE' nin plörezi eksudat miktarını ve lökosit migrasyonunu azalttığını saptamışlardır. Ayrıca CAPE ve EPE' nin deneysel olarak oluşturulan artritte artropatiyi suprese ettiğini saptamışlardır. Bu çalışma sonucunda propolisin antienflamatuar etkisinden sorumlu temel içeriğinin CAPE olabileceği bildirilmiştir.⁹⁴

Russo ve ark. çalışmalarında, CAPE'den arındırılmış propolis, CAPE içeren propolis, CAPE ve galanginin antioksidan aktivitesini karşılaştırmışlardır. CAPE ve CAPE içeren propolisin daha fazla olmak üzere, tümünün doz bağımlı olarak süperoksit anyon temizleme kapasitesini ve serbest radikal temizleme aktivitesini artırdıkları, ksantin oksidaz aktivitesini ve linoleik asit peroksidasyonunu ise inhibe ettikleri bildirilmiştir.⁹⁵

Propolisin en önemli aktif bileşeni CAPE olmakla birlikte, içeriğinde antienflamatuar etkisi olan farklı flavonoidler ve diğer fenolik asitler, yara iyileşmesini olumlu yönde etkileyen mineraller ve elementler de bulundurmaktadır.⁶³ Bu nedenle yaptığımız çalışmada tüm bu yapılardan yararlanmak için bu aktif bileşenlerden herhangi biri yerine, tümünü içeren propolisin kullanılması tercih edilmiştir.

Propolis sistemik (oral veya intraperitoneal) ve lokal olarak kullanılabilir.⁷¹ Kılıçoğlu ve ark. yaptıkları çalışmalarında, kolon rezeksiyonu sonrasında anastomoz bölgesinin iyileşmesi üzerine sistemik propolisin etkisini değerlendirmişlerdir. Çalışmalarının sonucunda propolisin antienflamatuar etkisi yanında, anjiogenezin daha erken başlamasını sağladığı, kollajen üretimini ve düzenli yerleşimini artırdığı, epitelyal rejenerasyonu hızlandırdığı ve böylece operasyon sahasında yara iyileşmesini belirgin şekilde hızlandırdığını bildirmişlerdir. Yara iyileşmesi üzerinde potansiyel yararlı etkileri nedeniyle propolisin destek tedavisi olarak postoperatif dönemde faydalı olabileceğini belirtmişlerdir.⁹⁶

Propolis cilt, oral mukoza ve kornea gibi kolay müdahale edilebilen alanlarda lokal olarak da uygulanabilmektedir.^{13,14,17} Pillai ve ark., ratlarda deneysel olarak oluşturdukları cilt yaralarında, propolisin lokal cilt yaraları bakımında sıkça kullanılan nitrofurazona benzer şekilde yara iyileşmesi üzerinde olumlu etkisi olduğunu bildirmişlerdir.¹³ Martin ve ark., deneysel kornea hasarı oluşturdukları ratlarda propolisin yara iyileşmesine etkisini değerlendirmişlerdir. Propolis ile hazırlanmış damlanın enflamatuar yanıtı azalttığı, yara iyileşmesine olumlu katkı sağladığı görülmüş, ancak epitelyal yara iyileşme sürecini yeterince hızlandırmadığı belirtilmiştir.¹⁴

Temiz ve ark., kolon rezeksiyonu sonrası oluşturulan anastomoz bölgesinin iyileşmesini değerlendirdikleri çalışmalarında propolisi hem lokal, hem de sistemik olarak kullanmışlardır. Oral propolis uygulanan grupta ve rektal propolis uygulanan grupta, kontrol gruplarına oranla epitelizasyonun, mononükleer hücre infiltrasyonun, fibroblast infiltrasyonun, kapiller formasyonun ve doku hidroksiprolin düzeyinin daha fazla olduğunu; nekroz, eksudat ve mikroskopik peritonitin daha az olduğunu bildirmişlerdir. Propolisin hem sistemik hem de lokal kullanımının anastomoz bölgesinde yara iyileşmesini olumlu etkilediğini belirtmişlerdir.⁸² Bu çalışmadaki sonuçları dikkate alarak, yaptığımız çalışmada uygulaması daha kolay olan oral kullanım yolu tercih edilmiştir.

Propolisin kimyasal yapısının değişken olması ve standardizasyonunun tam olarak yapılmamış olması nedeniyle, insanlarda ve hayvanlarda terapötik veya toksik dozu tam olarak belirlenememiştir.⁷⁷ Literatür incelendiğinde ratlarda 100 mg/kg/gün ile 600 mg/kg/gün dozları arasında güvenle kullanılabilirdiği görülmüştür.^{82,91,94} Ancak tavşanlarda propolisin sistemik kullanımıyla ilgili daha az yayın vardır. Nassar ve ark. yaptıkları çalışmada, tavşanlarda kronik sinüzit, otitis media, pnömoni ve multibl apselere neden olabilen *Pastorella* enfeksiyonuna karşı propolisin immunstimülan etkisini incelemişlerdir. Çalışmaları sonucunda, 50 mg/kg/gün oral propolis kullanımının tavşanlarda herhangi bir yan etki yaratmadığını ve immunstimülan etkisi olduğunu bildirmişlerdir.⁹⁷ Nader ve ark. 75 mg/kg/gün oral propolis ile beslenen tavşanlarda ateroskleroz gelişiminin azaldığını bildirmişlerdir.⁹⁸ Bizim çalışmamızda da bu çalışmadaki propolis dozu dikkate alınarak çalışma grubundaki tavşanlara 75 mg/kg/gün propolis uygulanmıştır.

Nazal ve paranazal sinüs hastalıklarında deneysel çalışmaların insanlar üzerinde yapılması etik değildir. Bu amaçla köpek, koyun, domuz gibi hayvanlar kullanılmasına rağmen en sık tavşan maksiller sinüs modeli kullanılmaktadır.^{35,37,38,99} Sun ve ark. tavşanın maksiller sinüs medial duvarında 4 milimetrelilik 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.³⁸ Forsgren ve ark., tavşan maksiller sinüsünde reepitelizasyonun 14 günde tamamlandığını, ancak reaktif hücresel olayların, fibroblast proliferasyonu ve doku remodellinginin bu sürede hala devam ettiğini bildirmişlerdir.¹⁰⁰ Proctor ve ark., tavşan maksiller sinüsü medial duvarında hasar oluşturduktan sonra hyalüronanın yara iyileşmesi üzerine etkisini 14 ve 21. günlerde incelemişler ve her iki zaman diliminde yara boyutu ve histopatolojik görünümün benzer olduğunu bildirmişlerdir.³⁷ Bizim yaptığımız çalışmada epitelyal hücreleri, epitelyal ve subepitelyal kalınlıkların da incelenmesi planlandığı için, bahsedilen bu literatür bilgilerinin ışığında, epitelyal kapanmanın tamamlandığı 14. günde çalışmamız sonlandırılmıştır.

Deneysel paranazal sinüs hastalıklarında tavşan maksiller sinüsünü kullanan araştırmacılar^{37,38,100} yanında, septum mukozasının⁸⁷ veya endoskopik olarak konka mukozasının⁴⁹ kullanıldığı çalışmalar da mevcuttur. Bayraktar ve ark. yaptıkları çalışmalarında, postoperatif erken ve geç başlanan intranazal steroidlerin endoskopik sinüs cerrahisi sonrası yara iyileşmesi üzerine etkisini tavşan modelinde karşılaştırmışlardır. Tüm tavşanların bilateral ventral nazal konkalarında, punch forseps ile genel anestezi altında endoskopik olarak mukozal hasar oluşturmuşlardır. Ödem, reepitelizasyon, neovaskülarizasyon, mononükleer hücre infiltrasyonu ve kollajen yoğunluğu açısından gruplar arasında fark izlememişler ve yaygın görüşün aksine erken başlanan steroidlerin yara iyileşmesini olumsuz etkilemediği sonucuna varmışlardır.⁴⁹ Bizim yaptığımız çalışmada da, Bayraktar ve ark.'nın⁴⁹ uyguladıkları cerrahi protokol uygulanmıştır.

Tavşan modelinden farklı olarak, Khalmuratova ve ark. ratlarda oluşturdukları septal mukozal hasarda sistemik deksametazonun yara iyileşmesi üzerine etkisini değerlendirmişlerdir. Tüm ratların nazal mukozasında interdental fırça ile mukozal

hasar oluşturulmuştur. Tüm ratlarda histopatolojik olarak epitelyal kalınlık indeksi, subepitelyal kalınlık indeksi, siliyer hücre indeksi, goblet hücre indeksi ve subepitelyal fibrozis indeksi hesaplanmıştır. Epitelyal veya subepitelyal kalınlık indeksi; hasarlı mukozadaki epitelyal veya subepitelyal alan kalınlığının, komşu normal mukozadaki epitelyal ve subepitelyal alan kalınlığına oranı hesaplanarak belirlenmiştir. Goblet hücre indeksi, siliyer hücre indeksi ve subepitelyal fibrozis indeksi de benzer şekilde hesaplanmıştır. Yapılan çalışmada sistemik deksametazon kullanımının ödem ve adezyonu azaltıp, goblet hücre hiperplazini artırarak yara iyileşmesinde olumlu etkisi olduğu ancak mukozal siliyer rejenerasyonu azalttığı için dikkatli kullanılması gerektiği sonucuna varılmıştır.⁸⁷

Bizim yaptığımız çalışmada da, Khalmuratova ve ark.'nın⁸⁷ yaptıkları çalışma referans alınarak epitelyal kalınlık ve subepitelyal kalınlık ölçülmüş, goblet, siliyer ve enflamatuar hücre sayımı yapılmıştır. Khalmuratova ve ark., hasarlı septum mukozasında yaptıkları ölçümlerin, hasarlı bölgeye komşu normal mukozada yaptıkları ölçümlere oranını hesaplayarak indeks hesaplaması yapmışlardır.⁸⁷ Bizim yaptığımız çalışmada kıvrımlara sahip konkalar üzerinde punch forseps ile oluşturulan mukozal hasarın komşu mukozalarda da enflamasyona neden olabileceğini düşünülerek indeks hesaplaması yapılmadan yeni gelişen epitel ve subepitelin kalınlıkları ve hücre sayıları değerlendirilmiş ve gruplar karşılaştırılmıştır. Çalışmamızda, çalışma grubunda daha az olmakla birlikte, hem çalışma hem de kontrol grubunda bazı deneklerde epitel ve subepitelyal alanda aşırı hipertrofi ve granülasyon dokusu izlenmiştir, iki grup arasında bu açıdan anlamlı fark gözlenmemiştir (Tablo 4.1, Tablo 4.2). Çalışmamızda hem çalışma hem de kontrol grubunda, belirgin siliyer hücre kaybı izlenmiş olup iki grup arasında ise anlamlı fark izlenmemiştir (Tablo 4.3). Goblet hücre sayısında ise kontrol grubunda daha fazla olmak üzere artış izlenmiş ama iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4.4). Tüm bu bulgular, kontrol grubunda daha fazla olmak üzere, her iki grupta da yara iyileşmesinin kötü olduğunu düşündürmektedir. Bununla birlikte çalışma grubunda kontrol grubuna kıyasla enflamatuar hücrelerin anlamlı olarak daha az olduğu görülmüş ve bunun propolisin antiinflamatuvar etkisine bağlı olduğu düşünülmüştür (Tablo 4.5).

Hidroksiprolin; prolin iminoasitinin enzimatik hidroksilasyonu sonucu oluşmaktadır ve kollajenin yapısındaki baskın aminoasitlerden birisidir. Bu nedenle

hidroksiprolin düzeyi, kollajen metabolizmasını değerlendirmek için bir gösterge olarak kabul edilmektedir.⁸⁰ Hidroksiprolin düzeyi çeşitli dokularda, plazmada ve idrarda kollajen metabolizmasının normal ve patolojik durumlarında tespit edilmesi için ölçülebilir.⁸¹ Kolon, deri, akciğer gibi dokularda yara iyileşmesi ile hidroksiprolin düzeyi arasındaki ilişkiyi gözlemlemek için çeşitli çalışmalar yapılmıştır.^{13,82,85} Nazal ve paranazal mukozanın ince olması ve kıvrımlı kemik yapıları nedeniyle homojenizasyon güçlüğü doğuracağından yaş dokuda hidroksiprolin düzeyi bakılması paranazal sinüsler için güçtür. Bayraktar ve ark.'nın⁴⁹ yaptıkları benzer çalışma dikkate alınarak bizim çalışmamızda da kollajen metabolizmasının bir göstergesi olan hidroksiprolin düzeyi HPLC yöntemi ile yaş dokuda ölçülmüştür. Çalışmamızda, çalışma ve kontrol grubunun her ikisinde de, dokuda ölçülen hidroksiprolin düzeyi negatif kontrol grubuna göre düşük saptanmıştır (Tablo 4.8). Yüksek hidroksiprolin düzeyleri iyi yara iyileşmesinin, düşük hidroksiprolin düzeyler ise kötü yara iyileşmesinin bir işareti olarak kabul edilmektedir.¹⁰¹ Çalışmamızdaki gruplar arasında subepitelyal fibrozis ve kollajen yoğunluğunun benzer şekilde fazla olması bulguları desteklemektedir (Tablo 4.6, Tablo 4.7).

Yaptığımız çalışmada sistemik propolis kullanımının endoskopik mukozal hasar sonrası yara iyileşmesine etkisi değerlendirilmiştir. Propolis kullanımının, antienflamatuar etkinlik göstererek dokudaki enflamatuar hücre sayısını kontrol grubuna oranla belirgin olarak azalttığı izlenmiştir. Bununla birlikte epitelyal kalınlık, subepitelyal kalınlık, goblet hücre sayısı, siliyer hücre sayısı, subepitelyal fibrozis ve kollajen yoğunluğu, hidroksiprolin düzeyi açısından çalışma grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Literatürde tavşanlarda propolisin sistemik kullanımına ilişkin toksik ya da terapötik doz ile ilgili bilgi olmadığından propolis dozunun düşük kullanılmış olması ve denek sayısının kısıtlı olmasının çalışmanın sonuçlarını etkilemiş olabileceğini düşünmekteyiz. Kullandığımız düşük doz propolis ve sınırlı sayıdaki deneklere rağmen antienflamatuar etkinin gösterilmiş olması nedeniyle, propolisin FESC sonrası yara iyileşmesi üzerine etkisinin değerlendirilmesi için daha geniş çalışma gruplarına ve daha yüksek doz propolis kullanımına ihtiyaç duyulduğuna inanmaktayız.

6. SONUÇLAR

1. Çalışma ve kontrol grubunun her ikisinde de hasarlı mukoza bölgesindeki epitelin ve subepitelyal alanın hipertrofik olduğu izlendi. Çalışma grubunda bu hipertrofi daha az görülmekle beraber anlamlı fark bulunmadı.
2. Çalışma ve kontrol grubunun her ikisinde de hasarlı mukoza bölgesinde subepitelyal fibrozis ve kollajen yoğunluğunun arttığı izlendi, iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi.
3. Çalışma ve kontrol grubunun her ikisinde de hasarlı mukoza bölgesinde goblet hücre sayısında artış ve siliyer hücre sayısında azalma izlendi. Gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı.
4. Çalışma grubunda, kontrol grubuna oranla hasarlı mukoza bölgesindeki enflamatuar hücre infiltrasyonunun anlamlı olarak daha az olduğu görüldü.
5. Çalışma ve kontrol grubunun her ikisinde de hasarlı mukoza bölgesindeki hidroksprolin düzeyinin düşük olduğu ve gruplar arasında anlamlı fark izlenmediği bulundu.

7. KAYNAKLAR

1. Bayazit YA. Endoskopik Cerrahi Girişimler. Koç C, ed. Temel Rinoloji (içinde). Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2009: 223-45.
2. Hulett KJ, Stankiewicz JA. 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.
3. Watelet JB. Fibrogenic Growth Factors And Metalloproteinases During Wound Healing After Sinus Surgery. Ghent: University of Ghent, 2004: 19-28
4. Watelet JB, Bachert C, Gevaert P, Van Cauwenberge P. Wound healing of the nasal and paranasal mucosa: a review. Am J Rhinol, 2002;16: 77-84.
5. Rudmik N, Soler ZM, Orlandi RR et al. Early postoperative care following endoscopic sinus surgery: an evidence-based review with recommendations. Int Forum Allergy Rhinol. 2011;1(6):417-30.
6. Kennedy DW. Prognostic factors, outcomes and staging in ethmoid sinus surgery. Laryngoscope. 1992;102:1-18.
7. Patel ZM, Govindaraj S. The prevention and management of complications in ethmoid sinus surgery. Otolaryngol Clin North Am. 2010;43: 855-64.
8. Harish Z, Rubinstein A, Golodner M, Elmaliyah M, Mizrachi Y. Suppression of HIV-1 replication by propolis and its immunoregulatory effect. Drugs Exp Clin Res. 1997;23: 89-96.
9. Mirzoeva OK, Calder PC. The effect of propolis and its components on eicosanoid production during the inflammatory response. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 1996;55: 441-9.
10. Russo, R. Longo, A. Vanella. Antioxidant activity of propolis: role of caffeic acid phenethyl ester and galangin. Fitoterapia 2002; 73(1):21-9.
11. Natarajqan K, Singh S, Burke TR, Grunberger D, Aggarwal BB. Caffeic acid phenethyl ester is a potent and specific inhibitor of activation of nuclear transcription factor NR-κB. Proceedings of National Academy of Science of the United State of America. 1996;93: 9090-5
12. Kumazawa S, TamasakaT, Nakayama T. Antioxidant acitivity of propolis of various geographic origins. Food Chemistry 2004;84:329-39.

13. Pillai SI, 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
14. Martin LFT, Rocha EM, Garcia SB, Paula JS. Topical Brazilian propolis improves corneal wound healing and inflammation in rats following alkali burns. *BMC Complementary Alternative Medicine*. 2013;13:337-43
15. Groot AC. Propolis: a review of properties, applications, chemical composition, contact allergy, and other adverse effects. *Dermatitis*. 2013;24(6):263-82
16. Marcucci MC. Propolis: chemical composition, biological properties and therapeutic activity. *Apidologie*. 1995;26:83-99.
17. Santos VR, Gomes RT, Mesquita RA et al. Efficacy of Brazilian propolis gel for the management of denture stomatitis: a pilot study. *Phytother Res*. 2008;(22):1544-47
18. Walsh EW, Kern CR. Sinüzal Bölgenin Anatomisi, Fonksiyonu ve Değerlendirilmesi. Bailey LB, Johnson TJ. Korkut N çev ed. Baş & Boyun Cerrahisi Otolarengoloji Cilt 1. (içinde) Güneş Tıp Kitapevi, Ankara, 2011:308-311
19. Önerci M. Endoskopik Sinüz Cerrahisi. Ankara: Kutsan Ofset, 1999:1-12.
20. 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.
21. Clemente MP. Surgical Anatomy of the Paranasal Sinus. In: Levine H and Clemente MP, eds. Sinus Surgery Endoscopic And Microscopic Approaches. New York: Thieme 2005:1-56.
22. 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.
23. Bolger WE. Paranasal Sinüslerin Anatomisi. Kennedy DW, Bolger WE, Zinreich SJ, eds. Özkarataş H, çev. ed. Sinüz hastalıkları (içinde). Nobel Tıp Kitabevleri, 2003; 1-10.
24. Valvassori GE, Mafee MF, Carter B. Imaging the Head and Neck: Nasal Cavity and Paranasal Sinuses. Thieme, 1995; 15:248-329.
25. Yousem DM, Kennedy DW, Rosenberg S. Ostiomeatal complex risk factors for sinusitis: CT evaluation. *J Otolaryngol*. 1991;20(6):419-24.

26. Stammberger H. Functional Endoscopic Sinus Surgery. Philadelphia: BC Decker. 1991: 49-88
27. Setliff RC, Catalano PJ, Catalano LA, Francis C. An anatomic classification of the ethmoidal bulla. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001;125(6):598-602.
28. Tekdemir İ. Paranasal Sinüslerin Anatomisi. Koç C, ed. *Temel Rinoloji (içinde)*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2009: 9-16.
29. 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.
30. Passali D, Passali GC, Passali FM et al. Physiology of the Paranasal Sinuses. In: Levine H and Clemente MP, eds. *Sinus Surgery Endoscopic And Microscopic Approaches*. New York: Thieme 2005:57-63.
31. 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.
32. 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.
33. Meyerhoff WL, Schaefer SD. Physiology of the Nose and Paranasal Sinuses. In: Paparella MM, eds. *Otolaryngology*. Philadelphia: WB Saunders Co. 1991:319-22.
34. Gluckman JL and Rice DH. Physiology. In: Donald PJ and Gluckman JL, eds. *The Sinuses*. New York: Raven Press, 1995:49-55.
35. Perko D, Karin RR. Nasoantral windows: an experimental study in rabbits. *Laryngoscope*, 1992;102(3):320-6.
36. Köybaşıoğlu A, İleri F, Beder L, İnal E. Tavşan maksiller sinüs anatomisi. *Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi*, 1997;5:41-4.
37. Proctor M, Proctor K, Shu XZ et al. Composition of hyaluronan affects wound healing in the rabbit maxillary sinus. *Am J Rhinol.* 2006;20(2):206-11.
38. Sun X, Wang D, Yu H, Hu L. Serial cytokine levels during wound healing in rabbit maxillary sinus mucosa. *Acta Oto-Laryngologica.* 2010;130:607-13.
39. Craigie EH. *Bensley's Practical Anatomy of the Rabbit*. Toronto: University of Toronto Press, 1969.

40. Chandra RK, Conley DB, Kern RC. Evolution of the endoscope and endoscopic sinus surgery. *Otolaryngol Clin N Am.* 2009;42:747–52.
41. Pigret D, Jankowski R. Management of postethmoidectomy crust formation: randomized singleblind clinical trial comparing pressurized seawater versus antiseptic/mucolytic saline. *Rhinology.* 1996;34:38–40.
42. Fooanant S, Chaiyasate S, Roongrotwattanasiri K. Comparison on the efficacy of dexpanthenol in seawater and saline in postoperative endoscopic sinus surgery. *J Med Assoc Thai.* 2008;91:1558–63
43. Pinto JM, Elwany S, Baroody FM, et al. Effects of saline sprays on symptoms after endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol.* 2006;20:191–6.
44. Freeman SR, Sivayoham ES, Jepson K, et al. A preliminary randomised controlled trial evaluating the efficacy of saline douching following endoscopic sinus surgery. *Clin Otolaryngol.* 2008;33:462–5.
45. Bugten V, Nordgard S, Steinsvag S. The effects of debridement after endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope.* 2006;116:2037–43
46. Nilssen EL, Wardrop P, El-Hakim H, et al. A randomized control trial of post-operative care following endoscopic sinus surgery: debridement versus no debridement. *J Laryngol Otol.* 2002;116:108–11.
47. 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;117:1–28.
48. Poetker DM, Reh DD. A comprehensive review of the adverse effects of systemic corticosteroids. *Otolaryngol Clin North Am.* 2010;43(4):753–68.
49. Bayraktar C, Atmaca S, Guvenc D et al. Is It Really Necessary to Delay Intranasal Steroid Treatment after FESS? An Animal Study. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;148(2):314-23.
50. Rowe-Jones JM, Medcalf M, Durham SR, et al. Functional endoscopic sinus surgery: 5 year follow up and results of a prospective, randomised, stratified, double-blind, placebo controlled study of postoperative fluticasone propionate aqueous nasal spray. *Rhinology.* 2005;43:2–10.

51. Annys E, Jorissen M. Short term effects of antibiotics (Zinnat) after endoscopic sinus surgery. *Acta Otorhinolaryngol Belg.* 2000;54(1):23–8.
52. Jiang RS, Liang KL, Yang KY, et al. Postoperative antibiotic care after functional endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol.* 2008;22:608–12.
53. Albu S, Lucaciu R. Prophylactic antibiotics in endoscopic sinus surgery: a short follow-up study. *Am J Rhinol Allergy.* 2010;24:306–9.
54. Altman DJ, Schneider SL, Thompson DA, et al. A transforming growth factor beta 2 (TGF-beta 2)-like immunosuppressive factor in amniotic fluid and localization of TGF-beta 2 mRNA in the pregnant uterus. *J Exp Med.* 1990;172:1391-1401.
55. Deuel TF, Senior RM, Huang JS, et al. Chemotaxis of monocytes and neutrophils to platelet derived growth factor. *J Clin Invest.* 1982;69:1046-9
56. Blotnick S, Peoples GE, Freeman MR, et al. 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+. *Proc Natl Acad Sci* 1994;91:2890-4
57. Schultz G, Rotatori DS, Clark W. EGF and TGF-alpha in wound healing and repair. *J Cell Biochem.* 1991;45(4):346-52
58. Senior BA, Kennedy Dw, Tanabodee J, et al. Long-term results of functional endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope.* 1998;108:151-7.
59. Ramadan HH. Surgical causes of failure in endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope* 1999;109:27-9.
60. Castaldea S, Capasso F. Propolis, an old remedy used in modern medicine. *Fitoterapia.* 2002;73:1-6.
61. Sforcin, JM. Propolis and the immune system a review. *J Ethnopharmacol.* 2007;113: 1-14.
62. Ramos AFN, Miranda JL. A review of its anti-inflammatory and healing actions. *J Venom Anim Toxins.* 2007;13(4):697-710
63. Bankova VS, Castro SL, Marcucci MC, et al. Propolis: recent advances in chemistry and plant origin. *Apidologie.* 2000;31:3–15.
64. Burdock GA. Review of the biological properties and toxicity of bee propolis . *food chem toxicol.* 1998;36:347-63.

65. Christov R, Trusheva B, Popova M, et al. Chemical composition of propolis from Canada, its antiradical activity and plant origin. *Nat Prod Res.* 2006;20:531-6.
66. Trusehva B, Popova M, Bankova V, et al. Bioactive constituents of brazilian red propolis, evid based complementary. *Alternative Medicine* 2006;3:249-54.
67. Park YK, Alencar SM, et al. Botanical origin and chemical composition of brazilian propolis. *Journal Of Agricultural And Food Chemistry* 2002;50:2502–06.
68. Koru O, Toksoy F, Acikel CH, et al. In vitro antimicrobial activity of propolis samples from different geographical origins against certain oral pathogens. *Anaerobe.* 2007;13: 140–45
69. Sforcin JM, Bankova V. Propolis is there a potencial for the development of the new drugs. *Journal of Ethnopharmacology* 2011;133:253–60
70. Borelli F, Maffia P, Pinto L. Phtyochemical compounds involved in the antiinflammatuary effect of propolis extract. *Titoterapis* 2002;73:53-63.
71. Banskota AH, Tezuka Y, Kadota S. Recent progress in pharmacological research of propolis. *Phytother Res* 2001; 15: 561–71.
72. Orsolić N, Sver L, Terzić S, Tadić Z, Basić I. Inhibitory effect of watersoluble derivative of propolis and its polyphenolic compounds on tumor growth and metastasizing ability: a possible mode of antitumor action. *Nutr Cancer* 2003;47(2):156–63
73. Scheller S, Wilczok T, Imielski S. Free radical scavenging by ethanolic extract of propolis. *International Journal of Radiation Biology.* 1990;57:461–65.
74. Burak M, Cimen Y. Flavonoidler ve antioksidan ozellikleri. *T Klin Tıp Bilimleri.* 1999;19(5):296–304
75. Deschner EE, Ruperto J, Wonk G. Quercetin and rutin as inhibitors of azocy methanol induced colonic neoplasia. *Carcinogenesis.* 1991;12:771–75.
76. Giulia DC, Mascolo N, Angelo AL, et al. Flavonoids: old and new aspects of a class of natural therapeutic drugs. *Life Sciences* 1999;65:337-53.
77. Banskota AH, Tezuka Y, Prasain JK, et al. Chemical constituents of brazilian propolis and their cytotoxic activities. *Journal of Natural Product* 1998;61:896–00.
78. Dobrowolski JW, Vohora SB, Sharma K, et al. Antibacterial, antifungal, antiamoebic, antiinflammatory and antipyretic studies on propolis bee products. *Journal Of Ethnopharmacology* 1991;35:77-82.

79. Kaneeda J, Nishina T. Safety of propolis. Acute toxicity. *Honeybee Science* 1994;15: 29-33.
80. Madden JW, Peacock EE. Studies on the biology of collagen during wound healing. 3. dynamic metabolism of scar collagen and remodelling of dermal wounds. *Ann Surg.* 1971;174(3):511-20
81. Stegeman H, Stalder K. Determination of hydroxyproline. *Clin Chim Acta.* 1967;18:267-73
82. Temiz M, Aslan A, Canbolant E. Effect of propolis on healing in experimental colon anastomosis in rats. *Adv Ther.* 2008;25(2):159–67.
83. Glash PB, Whitehouse MW. 7-Chloro-4-Nitrobenzo-2-Oxa-1,3-Diazole: A new fluorogenic reagent for amino acids and other amines. *Biochem J.* 1968;108(1):155-6
84. Monboisse V, Monboisse JC, Borel JP, Randoux A. nonisotopic evaluation of collagen in fibroblasts cultures. *anal biochem.* 1989;176(2):395-9
85. Hutson Pr, Crawford Me, Sorkness Rl. Liquid chromatographic determination of hydroxyproline in tissue samples. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2003;791:427-30
86. <https://www.fao.org/dorcep/w0076e/w0076e14.htm> ‘ den alınmıştır.
87. Khalmuratova R, Kim DW, Jeon SY. Effect of dexamethasone on wound healing of the septal mucosa in the rat. *Am J Rhinol Allergy.* 2011; 25:112–6
88. Garcia VG, Lima MA, Okamoto T et al. Effect of photodynamic therapy on the healing of cutaneous third-degree-burn: histological study in rats. *Lasers Med Sci.* 2010;25:221-8
89. Jorissen M, Bachert C. Effect of corticosteroids on wound healing after endoscopic surgery. *Rhinology.* 2009;47:280-6
90. Hu F, Hepburn HR, Li Y et al. Effects of ethanol and water extracts of propolis (bee glue) on acute inflammatory animal models. *J Ethnopharmacol.* 2005;100:276-83
91. Guney A, Karaman I, Oner M, Yerer MB. Effects of propolis on fracture healing: An Experimental Study. *Phytother Res.* 2011;25:1648-52
92. Trusheva, B, Trunkova, D, Bankova, V, Different extraction methods of biologically active components from propolis: a preliminary study. *Chemistry Central Journal* 2007;7:1–13.

93. Woo KS, Park JS. Eucalyptus Propolis Beverages With Their Composition And Effects. In Mizrahi A, Lensky Y eds. Bee Products Properties, Applications And Apitherapy. New York, Plenum Pres, 1997: 125-128.
94. Borelli F, Maffia P, Pinto L et al. Phytochemical compounds involved in the antiinflammatory effect of propolis extract. *Fitoterapia*. 2002;73(1):53-63
95. Russo A, Longo R, Vanella A. Antioxidant activity of propolis: role of caffeic acid phenethyl ester and galangin. *Fitoterapia*. 2002;73(1):21-9
96. Kilicoglu SS, Kilicoglu B, Erdemli E. Ultrastructural view of colon anastomosis under propolis effect by transmission electron microscopy. *World J Gastroenterol* 2008;14(30):4763-70
97. Nassar SA, Mohamed AH, Soufy H et al. Immunostimulant effect of egyptian propolis in rabbits. *Scientific World J*. 2012:1-9.
98. Nader MA, El-Agamy DS, Suddek GM. Protective effects of propolis and thymoquinone on development of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. *Arch Pharm Res*. 2010;33(4):637-43
99. Kennedy DW, Shaalan H. reevaluation of maxillary sinus surgery: experimental study in rabbits. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1989;98:901-6
100. Forsgren K, Stierna P, Kumlien J, Carlsöö B. Regeneration of maxillary sinus mucosa following surgical removal. Experimental study in rabbits. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1993;102:459-66
101. Durmus M, Karaaslan E, Ozturk E, et al. The effects of singledose dexamethasone on wound healing in rats. *Anesth Analg*. 2003;97:1377-80.

