



ARAŞTIRMA

ALLANTOİNİN NAZAL MUKOZADA YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Mehmet Emre SİVRİCE¹, Dr. Hasan YASAN², Dr. Nermin KARAHAN³, Dr. İsmail COBAN⁴, Dr. Abdurrahman YETİS⁵

¹Tavsanlı Docent Doktor Mustafa Kalemlı Devlet Hastanesi, KBB, Kutahya/ Türkiye ²Süleyman Demirel Üniversitesi, KBB, Isparta/ Türkiye ³Süleyman Demirel Üniversitesi, Patoloji, Isparta/ Türkiye ⁴Atatürk Devlet Hastanesi, KBB, Antalya/ Türkiye ⁵Hitit Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi, KBB, Çorum/ Türkiye

ÖZET

Amaç: Allantoinin nazal mukozada yara iyileşmesi üzerine olan etkilerini incelemek ve böylece nazal yıkama solüsyonları ve nazal tampon materyalleri için kullanılabilir yeni bir solüsyon elde etmek.

Gereç ve yöntem: Çalışmamızda ağırlıkları 240-350 gram arasında değişen 36 adet beyaz Sprague Dawley yetişkin erkek rat kullanıldı. Sağ nazal kavitelere girilerek interdental fırça yardımı ile (brushing technique) septum, konka ve lateral nazal duvarlarında mukozal hasar oluşturuldu. Hayvanlar birinci hafta ve üçüncü hafta olmak üzere iki gruba ve bu iki grup da kontrol, distile su ve allantoin olmak üzere üç alt gruba ayrıldı.

Bulgular: Histopatolojik skorlama sonuçlarına göre birinci hafta grubunda ödem ve konjesyon parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0.05 ve p=0.005). Üçüncü hafta grubunda ise ödem, konjesyon ve fibrozis parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0.05, p=0.027 ve p=0,022).

Sonuçlar: Sonuçlarımız allantoinin yara iyileşmesinin erken aşamalarında ödem ve konjesyonu azaltarak, ileri aşamalarında ise fibrozi önleyerek etki ettiğini göstermektedir. Allantoinin hem nazal yıkama solüsyonlarında hem de nazal tampon materyallerinde kullanılabilir iyi bir ajan olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Sözcükler: Allantoin, nazal mukoza, yara iyileşmesi

EFFECTS OF ALLANTOIN ON WOUND HEALING IN NASAL MUCOSA

SUMMARY

Objective: To study the effects of allantoin on wound healing in nasal mucosa and to achieve a new solution that can be used as a nasal irrigation solution and for nasal packing materials as well.

Methods: In this study, 36 adult male white Sprague Dawley rats of male sex were used for this study each weighing between 250 and 350 grams. Mucosal damage was created by interdental brush (brushing technique). The animals were randomly distributed into two groups as first week group and third week groups. This two groups were subdivided into three subgroups as control, distilled water and allantoin.

Results: According to the histopathologic scoring results, statistically significant difference was observed in terms of edema and congestion (p=0.05 and p=0.005). In the third week among the second three groups statistically significant difference was observed in terms of edema, congestion and fibrosis parameters (p=0.05, p=0.027 and p=0.022).

Conclusion: Our results show that allantoin acts by minimizing edema and congestion in acute stage of wound healing and reduces fibrosis in advanced stages so allantoin can easily be used in nasal irrigation solutions. Allantoin can also be a good soaking agent for nasal packing material.

Keywords: Allantoin, nasal mucosa, wound healing

GİRİŞ

Akut yara iyileşmesinin ilk aşaması doku hasarından hemen sonra başlayan ve saatler içerisinde tamamlanan hemostaz ve geçici yara matriksi oluşumdur. Sonrasında bu faz inflamasyon sürecini başlatır. İnflamasyon fazının erken evresinde nötrofil, geç evresinde monosit aktivitesi baskındır.

Proliferasyon fazına gelindiğinde ise yara yüzeyinin iyileştirilmesi, granülasyon dokusu oluşumu ve damarsal yapıların restorasyonu gerçekleştirilir. Matürasyon fazında ise ekstraselüler matriks çeşitli değişikliklere uğrar. Memelilerde yara iyileşmesinde inflamasyon fazının uzunluğu skar dokusu oluşumu ile doğru orantılıdır. Nazal mukoza hasarı septoplasti, paranazal sinüs cerrahisi, travma, intranazal ilaç uygulamaları ve epistaksis gibi bir çok klinik durumda karşımıza çıkmaktadır. Mukozanın hasarlandığı bu durumlarda çoğunlukla nazal tamponlama gerekmektedir. Fakat tamponların çıkartılması işleminin kendisi bile ağrı ve mukoza yaralanması yaparak tekrar kanamaya neden olabilmektir. Ayrıca nazal mukozada epitelizezyon

İletişim kurulacak yazar: Dr. Mehmet Emre Sivrice, Tavsanlı Docent Doktor Mustafa Kalemlı Devlet Hastanesi, KBB, Kutahya/ Türkiye, E-mail: emresivrice@gmail.com

Gönderilme tarihi: 16 Ekim 2016, revizyonun gönderildiği tarih: 02 Ocak 2017, yayın için kabul edilme tarihi: 03 Ocak 2017

Bu çalışma Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırmaları Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 3921-TU-1-14 no'lu proje olarak desteklenmiştir



sağlayacak, yara iyileşmesini hızlandıracak az sayıda madde bilinmektedir.

Allantoin literatürde yara iyileşmesi, anti-irritan, nekrotik dokunun uzaklaştırılması, hücre mitozunun arttırılması, analjezik etki ve keratolitik aktivite gibi bir çok etkisi olduğu bilinen bir maddedir¹⁻⁷. Bu nedenle kozmetik ve farmakolojik ürünlerde sıklıkla kullanılmaktadır³. Cilt ve oral mukoza benzeri birçok bölgede allantoin kullanılmış olup, literatürde nazal mukoza ile ilgili çalışmasına rastlanmamıştır.

Bu çalışmada allantoinin nazal mukozada yara iyileşmesi üzerine olan etkisinin araştırılıp, hem nazal tampon materyallerinde kullanılabilecek hem de nazal yıkama solusyonu olarak kullanılabilecek yeni bir solüsyon elde etmeyi amaçladık.

HASTALAR VE YÖNTEM

Ağırlıkları 240-350 gram arasında değişen 36 adet beyaz Sprague Dawley yetişkin erkek rat çalışmaya dahil edildi. Etik kurul onayı Süleyman Demirel Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından 09/01/2014 tarihinde 21438139-05 sayı numarası ile alınmıştır. 80 mg/kg ketamin hidroklorür (Ketalar® 500 mg Enjektabl Flakon, Pfizer Inc, Turkey) ve 20 mg/kg ksilazin(Alfazyne® %2 enjektabl flakon, Ege vet Hayvancılık San. ve Tic. Ltd. Şti.Türkiye) intraperitoneal yolla verilerek anestezi sağlanan ratların sağ nazal kavitelerine girilerek interdental fırça yardımı ile (brushing technique) mukozal hasar oluşturuldu. Grup ve alt gruplardaki hayvan sayıları etik kurul kararıyla belirlendi. Ratlar birinci hafta ve üçüncü hafta olmak üzere 18'er hayvandan oluşan iki gruba (n=18) ve her iki grup 6'şar hayvandan oluşan kontrol, distile su ve allantoin alt gruplarına (n=6) ayrıldı. Kontrol alt grubuna herhangi bir ilaç uygulanmadı. Distile su alt gruplarına sakrifiye edilene kadar her gün dental iğne yardımıyla distile su, allantoin alt gruplarına ise aynı şekilde 25 °C sıcaklıkta distile suda çözülmüş saf allantoin (0.57 g/100 mL) uygulandı. Çalışma bitirilene kadar başka hiçbir ilaç uygulanmadı.

Birinci grup hayvanlar yara modeli oluşturulduktan sonraki yedinci günde, eşit sayıda ikinci grup hayvanlar ise 21. günde yüksek doz anestezi madde (Ketalar® ve Alsazin®) verilerek sakrifiye edildi. Sonrasında hayvanlar dekapite edilip nazal kavite, nazal septum, paranasal sinüs ve konkaları blok olarak çıkarıldı. %10'luk formaldehid içinde bekletildikten sonra dekalsifiye edilip, 4 mm aralıklarla koronal planda seri kesitler alındı. Kesitler önde kesici dişler seviyesinin hemen arkasından başlayarak, arkada sert damak bitimine kadar yapıldı. Histopatolojik inceleme için biyopsi örnekleri doku

takip cihazında (Shandon Pathcenter) rutin takibe alınarak parafin bloklar hazırlandı. Mikrotom (Leice rotary) ile her bloktan ikişer tane 5'er mikronluk kesitler alınarak Hematoksilen-Eozin ve Masson-Trikrom boya ile boyandı. Çalışma tek kör olarak yürütüldü. Her iki gruptan spesimenler randomize olarak histopatolojik incelemeye tabi tutuldu. Işık mikroskobu Nikon Optiphod-B altında her bir hayvana ait kesitler ayrı ayrı, mukozal ödemin şiddeti, epitel hücrelerdeki silya kaybının derecesi, fibrozis derecesi, goblet hücre hiperplazisi, enflamatuar hücre infiltrasyonunun şiddeti, yapışıklık (sineşi), konjesyon ve yassı epitel metaplazisi değerlendirilerek skorlandı. İnflamasyon, silya kaybı ve fibrozis değişkenleri için skorlama, semikantitatif olarak, her parametre için eğer herhangi bir değişiklik yoksa "0", hafif derecede değişiklik varsa "1", belirgin derecede değişiklik varsa "2", ileri derecede değişiklik varsa "3" puan üzerinden yapıldı. Diğer değişkenler "1" izlendi, "0" izlenmedi şeklinde değerlendirildi.

Sonuçlar histopatolojik ölçümler olarak iki ana grup altında incelendi. Histopatolojik skorlama sonuçları üzerinden 1 ve 0 olarak skorlananlar Ki-Kare testi ile değerlendirildi. Histopatolojik skorlama sonuçları inflamasyon, silya kaybı ve fibrozis değişkenleri Kruskal Wallis testi ile değerlendirildi. İstatistiksel analizler, üniversitemizin lisanslı SPSS for Windows 21.0 paket programı ile yapıldı. Anlamlılık değeri p<0.05 olarak kabul edildi.

BULGULAR

Histopatolojik skorlama sonuçlarına göre birinci hafta submukozal ödem oluşumu kontrol alt grubunda % 83,3, distile su alt grubunda % 66,7, allantoin alt grubunda ise % 16,7 oranında izlendi. Alt grupların Ki-Kare testi ile değerlendirilmesi sonucuna göre aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p=0,05). Birinci haftada konjesyon varlığı kontrol alt grubunda % 100, distile su alt grubunda % 83,3, allantoin alt grubunda % 16,7 oranında izlendi. Alt gruplar Ki-Kare testi ile değerlendirildiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,005). Birinci haftada goblet hücresi hiperplazisi varlığı, yassı epitel hücre metaplazisi oluşumu, fibrozis oluşumu, inflamasyon ve silya kaybı açısından alt gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 1).

Üçüncü hafta submukozal ödem oluşumu kontrol alt grubunda % 66,7, distile su alt grubunda % 33,3, allantoin alt grubunda ise % 0 oranında izlendi. Alt grupların Ki-Kare testi ile değerlendirilmesi sonucuna göre aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p=0,05). Üçüncü



haftada konjesyon varlığı kontrol alt grubunda % 66,7, distile su alt grubunda % 66,7, allantoin alt grubunda % 0 oranında izlendi. Gruplar Ki-Kare testi ile değerlendirildiğinde üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,027). (Tablo 2). Fibrozis açısından kontrol ve allantoin alt grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,022). (Tablo 3) (Figür 1-2). Goblet

hücreleri hiperplazisi varlığı, yassı epitel hücre metaplazisi oluşumu, inflamasyon ve silya kaybı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 1 Birinci hafta grubunun istatistiksel olarak anlamlı çıkan histopatolojik sonuçları (n(%))

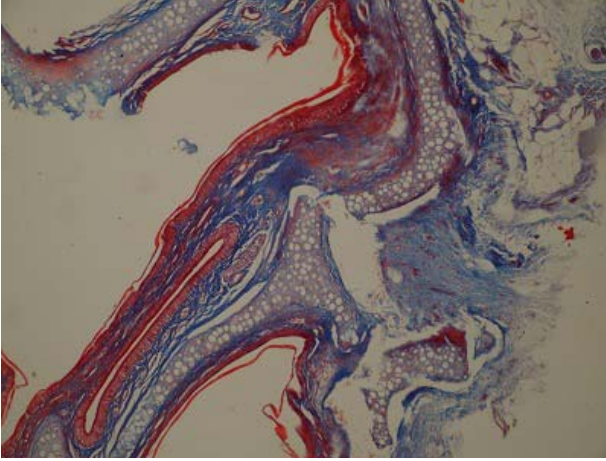
	kontrol	distile su	allantoin	p
Submukozal ödem	5 (83.3)	4 (66.7)	1 (16.7)	0.05
Konjesyon	6 (100)	5 (83.3)	1 (16.7)	0.005

Tablo 2 Üçüncü hafta grubunun istatistiksel olarak anlamlı çıkan histopatolojik sonuçları (0-1 olarak incelenenler) (n(%))

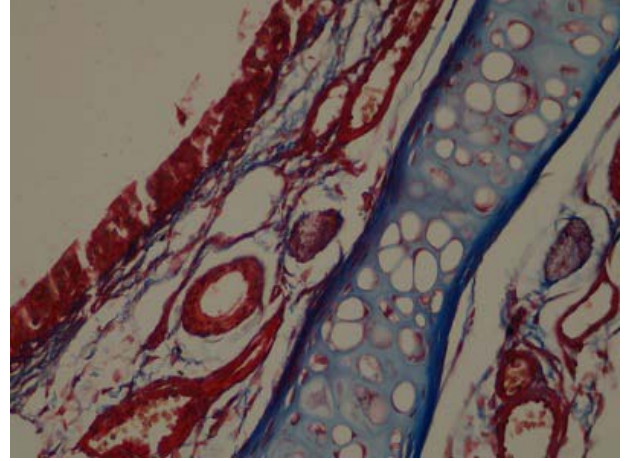
	kontrol	distile su	allantoin	p
Submukozal ödem	4 (66.7)	2 (33.3)	0	0.05
Konjesyon	4 (66.7)	4 (66.7)	0	0.027

Tablo 3 Üçüncü haftada alt gruplar arasındaki fibrozis oranları (n(%))

	kontrol	distile su	allantoin
Grade 0	2 (50)	3 (50)	6 (100)
Grade 1	2 (33.3)	1 (16.7)	0
Grade2	1 (16.7)	1(16.7)	0
Grade3	1 (16.7)	1 (16.7)	0



Şekil 1: Kontrol alt grubunda izlenen fibrosis.



Şekil 2: Allantoin alt grubunda fibrozis izlenmedi.

TARTIŞMA

Nazal mukozal yara iyileşmesi hemostaz, inflamasyon, proliferasyon ve onarım en son olarak da remodeling evrelerini içeren, birçok sitokin ve büyüme faktörünün katıldığı, lökosit, fibroblast ve epitel hücrelerinin rol oynadığı oldukça kompleks bir süreçtir. Buruna uygulanan birçok işlem sonrası (özellikle septoplasti ve endoskopik sinüs cerrahisi gibi cerrahi işlemler sonrası) nazal mukozada doku hasarı meydana gelmektedir. Ayrıca hastaların kendileri de birçok şekilde nazal mukozaya hasarı oluşturabilmektedirler. Yara iyileşmesinde gecikme yaşanması ise tekrarlayan tampon uygulamaları gibi işlemlere yol açabilmekte ve epistaksis gibi problemleri kısır döngü haline getirerek süreci uzatabilmektedir. Yara iyileşmesinde gecikme dışında sineşi ve stenoz oluşumu gibi iyileşme problemleri de meydana gelebilmektedir. Bu iyileşme problemleri de farklı sorunlara neden olabilmektedirler. Endoskopik sinüs cerrahisi ve septoplasti operasyonları sonrası başarısızlığın ya da hastalık nüksünün en önemli nedenlerinden ikisi sineşi oluşumu ve artmış pıhtı oluşumunu da içeren yara iyileşmesi problemleridir. Özellikle kronik sinüzitin cerrahi tedavisi sonrası inflame nazal mukozada oluşan mekanik travmaya bağlı hasar sineşi oluşumu riskini arttırmaktadır. Sonuç olarak iyileşme problemleri meydana gelmekte ve postoperatif başarı azalmaktadır. Bu iyileşme problemleri ve hastalık rekürrensleri nazal mukozaya iyileşme mekanizması daha iyi anlaşılabilir⁸. Cilt yara iyileşmesi ile ilgili birçok yayın mevcut olmasına karşın nazal ve paranazal mukozanın yara iyileşmesini inceleyen az sayıda yayın mevcuttur.

Rat nazal mukozasında mekanik travma çalışmanın birçok avantajı mevcuttur⁹. Laboratuvar ortamına uygun olmaları ve rat nazal mukozaya yapısının, insan nazal mukozasına benzerliği bu avantajlardan bazılarıdır. Rat nazal mukozasının hızlı iyileşmesi nedeniyle araştırma süresini kısaltması da bir başka önemli avantajdır¹⁰. Cilt yara iyileşmesi ve bu iyileşmeyi etkileyen faktörler rat modellerinde sıklıkla çalışılmıştır. Ancak Rat modellerinde nazal mukozaya hasarının iyileşmesini inceleyen az sayıda yayın mevcuttur.

Allantoin pürin katabolizmasında ürik asit oksidasyonu sonucu oluşan bir üründür. İnsanlar ve bazı yüksek maymun türleri hariç doğum sonrası idrarla atılan predominant nitrojen artığıdır. Literatürde allantoinin (5-üredohidantoin) yara iyileştirici, anti-irritan, hidrasyon sağlayıcı ve nekrotik dokuları uzaklaştırıcı etki, hücre mitozunu artırıcı, analjezi ve keratolitik etki gibi birçok etkisinden bahseden yayınlar mevcuttur^{3,4,11,12}. Tüm bu etkilerinden dolayı allantoin 70 yılı aşkın süredir kozmetik ve ilaç sektöründe özellikle yara iyileşmesini hızlandırıcı etkisinden faydalanmak amacıyla kullanılmaktadır. Bu yaygın kullanım alanlarına rağmen etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir.

Endoskopik sinüs cerrahisi sonrası sineşi oluşumu ve ostium stenozu en yaygın görülen komplikasyonlardır¹³. Yapılan birçok çalışmada bu komplikasyonların cerrahi sonrası steroid kullanılarak önlenilebileceği görüşü benimsenmiştir. Bununla birlikte klinik uygulamalarda her zaman başarılı sonuçlar alınamamaktadır. Steroid tedavisinin nazal mukozaya hasarında yara iyileşmesine etki etme



mekanizması da tam olarak anlaşılammıştır. Yapılan birçok randomize kontrollü çalışmada sinüs cerrahisi sonrası topikal steroid tedavisi etkili bulunmuştur^{8,14,15}. Pediatrik hastalarda intraoperatif i.v. deksametazon uygulamasının maksiller sinüs mukozal sekresyonlarını, granülasyon dokusu oluşumunu ve adezyonları azalttığı gösterilmiştir¹⁶. Ancak steroid kullanımının osteoporoz, kemik nekrozu, glom, katarakt, Cushing Sendromu, diabetes mellitus, adrenal atrofi, hipertansiyon, enfeksiyon hastalıklarına yatkınlık, gastrointestinal kanama ve daha bir çok yan etki potansiyeli mevcuttur¹⁷. Çalışmamızda hiçbir hayvanda sineşi izlenmemiş olup allantoinin sineşi oluşumu üzerine etkisi hakkında yorum yapılamamaktadır. Kullandığımız yara modelinin sineşi oluşturmada yetersiz kalması muhtemel neden olarak görülmektedir. Allantoinin fibrozis üzerine olumlu etkileri göz önüne alındığında sineşi oluşumu üzerine etkisinin başka çalışmalarla incelenmesinin faydalı olacağı düşünülebilir.

Rat modeli kullanılan bir çalışmada Khalmuratova ve ark.¹³ nazal mukozal yara iyileşmesinin farklı evrelerinde sistemik deksametazon uygulamasının histolojik etkilerini incelemişlerdir. Bulgular erken evrede deksametazon tedavisinin ödem miktarını, kontrol ve distile su alt gruplarına oranla önemli miktarda azalttığını göstermiştir. Ödem üzerine benzer bir olumlu etki allantoin kullanılan alt gruplarda da görülmüştür. Birinci haftada kontrol alt grubunda % 83,3, distile su alt grubunda % 66,7 ve allantoin alt grubunda ise % 16,7 oranında subepitelyal ödem varlığı tespit edilmiştir. Alt gruplar arasındaki fark Ki-Kare testi ile incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,05). Üçüncü haftada ise kontrol alt grubunda % 66,7 distile su alt grubunda % 33,3 ve allantoin alt grubunda ise % 0 oranında subepitelyal ödem varlığı tespit edilmiştir. Alt gruplar arasındaki fark Ki-Kare testi ile incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,05). Bu sonuçlar yorumlanarak allantoinin subepitelyal ödemi azaltıcı bir etkisi olduğu söylenebilir. Konjesyon üzerine de allantoinin birinci ve üçüncü haftalarda benzer olumlu etkisi olduğunu söylemek mümkündür. Birinci haftada kontrol alt grubunda % 100, distile su alt grubunda % 83,3 ve allantoin alt grubunda ise % 16,7 oranında konjesyon varlığı tespit edilmiştir. Alt gruplar arasındaki fark Ki-Kare testi ile incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,005). Üçüncü haftada ise kontrol alt grubunda % 66,7, distile su alt grubunda % 66,7 ve allantoin alt grubunda ise % 0 oranında konjesyon varlığı tespit edilmiştir. Alt gruplar arasındaki fark Ki-Kare testi

ile incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,027).

Yasan ve ark.¹⁸ yaptığı bir çalışmada yara iyileşmesi üzerine etkili üç ajanın nazal mukozal yara modeli üzerine etkileri incelenmiştir. Clostridiopeptidase-A, nitrofurantoin, asiaticoside ve kontrol grupları arasında 7. ve 21. günlerde kartilaj dejenerasyonu, sineşi oluşumu ve subepitelyal fibrozis parametreleri açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır. Yirmibirinci günde nitrofurazon ve kontrol gruplarında silya kaybı derecesi clostridiopeptidase-A ve asiaticoside gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (p<0,05). Clostridiopeptidase-A grubunda bir adet yabancı cisim reaksiyonu gözlenmiştir¹⁸ ve bu sonuç yağlı ajanların intranazal kullanımının yabancı cisim reaksiyonu ve miyosferüloz riski taşıdıklarını hatırlatmaktadır.

SONUÇ

Farmakolojik ve kozmetik olarak birçok üründe yara iyileşmesi için yaygın olarak kullanılan bir ürün olan allantoin ile ilgili olarak yapılan hiçbir çalışmada, histolojik etki profili ya da etki mekanizmasının gösterilemediği akıld tutulmalıdır. Biz çalışmamız sonucunda allantoinin yara iyileşmesinin akut döneminde ödem ve konjesyonu azaltarak, ileri evrelerinde ise fibrozisi azaltarak etki ettiği sonucuna vardık. Etki mekanizmasının tam anlaşılması için, sineşi üzerine etkileri ve kronik sinüzit gibi inflame mukozalarda etkisinin gösterilebilmesini amaçlayan daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir. Ayrıca farklı çözücüler kullanılarak oluşturulacak farklı konsantrasyonlardaki allantoin ürünlerinin nazal mukozal yara iyileşmesine etkilerinin incelenmesi faydalı olacaktır. Allantoinin saf kullanımı ile yüksek konsantrasyonlardaki kullanımının kıyaslanıp, yüksek konsantrasyonda kullanılmasının yara iyileşmesine daha olumlu etki edip etmeyeceğinin gösterilmesinin de faydalı olacağı kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Gillitzer R, Goebeler M. Chemokines in cutaneous wound healing. J Leukoc Biol. 2001; 69(4):513-521.
2. Modolin M, Bevilacqua RG, Margarido NF, Lima-Goncalves E. Effects of protein depletion and repletion on experimental open wound contraction. Ann Plast Surg. 1985; 15(2):123-126.
3. Loots JM, Loots GP, Joubert WS. The effect of allantoin on cellular multiplication in degenerating and regenerating nerves. S Afr Med J. 1979; 55(2):53-56.
4. Shestopalov AV, Shkurat TP, Mikashinovich ZI, Kryzhanovskaia IO, Bogacheva MA, Lomteva SV, et al.



- Biological functions of allantoin. *Izv Akad Nauk Ser Biol.* 2006; Sep-oct (5):541-545.
5. Veraldi S, Menter A, Innocenti M. Treatment of mild to moderate seborrheic dermatitis with MAS064D (Sebclair), a novel topical medical device: results of a pilot, randomized, double-blind, controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008; 22(3):290-296.
 6. Martin P. Wound healing--aiming for perfect skin regeneration. *Science.* 1997; 276(5309):75-81.
 7. Singer AJ, Clark RA. Cutaneous wound healing. *N Engl J Med.* 1999; 341(10):738-746.
 8. Jorissen M, Bachert C. Effect of corticosteroids on wound healing after endoscopic sinus surgery. *Rhinology.* 2009; 47(3):280-286.
 9. Staffieri A, Marino F, Staffieri C, Giacomelli L, D'Alessandro E, Maria Ferraro S, et al. The effects of sulfurous-arsenical-ferruginous thermal water nasal irrigation in wound healing after functional endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis: a prospective randomized study. *Am J Otolaryngol.* 2008; 29(4):223-229.
 10. Kinis V, Ozbay M, Akdag M, Alabalik U, Gul A, Yilmaz B, et al. Effects of caffeic acid phenethyl ester on wound healing of nasal mucosa in the rat: an experimental study. *Am J Otolaryngol.* 2014; 35(4):482-486. aa>24767474
 11. Oliveira SMD, Silva JBPD, Hernandez MZ, Lima MdCAD, Galdino SL, Pitta IdR. Estrutura, reatividade e propriedades biológicas de hidantoinas. *Quím Nova.* 2008; 31:614-622.
 12. Saito ML, Oliveira Fd. Confrei: virtudes e problemas. *Rev Bras Farmacogn.* 1986; 1:74-85.
 13. Khalmuratova R, Kim DW, Jeon S-Y. Effect of dexamethasone on wound healing of the septal mucosa in the rat. *Am J Rhinol.* 2011; 25(3):112-116.
 14. Kang IG, Yoon BK, Jung JH, Cha HE, Kim ST. The effect of high-dose topical corticosteroid therapy on prevention of recurrent nasal polyps after revision endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol.* 2008; 22(5):497-501.
 15. Rowe-Jones JM, Medcalf M, Durham SR, Richards DH, Mackay IS. Functional endoscopic sinus surgery: 5 year follow up and results of a prospective, randomised, stratified, double-blind, placebo controlled study of postoperative fluticasone propionate aqueous nasal spray. *Rhinology.* 2005; 43(1):2-10.
 16. Ramadan HH. Corticosteroid therapy during endoscopic sinus surgery in children: is there a need for a second look? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001; 127(2):188-192.
 17. Schäcke H, Döcke WD, Asadullah K, Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids, *Pharmacol Ther.* 2002; 96:23-43.
 18. Yasan H, Dogru H, Çandır Ö, Tüz M, Döner F, Çiriş M. The Effects of wound healing agents' application following nasal and paranasal sinus surgery. *Kbb Forum.* 2005; 4(2).