

Tavşanda Deneysel Akut Sinüzitin Histopatolojik İncelenmesi

A. Bucak, M. Kuzdere, B. Çetindağ, Ş. Baş

Histopathological assessment of experimental acute sinusitis in rabbit

Objectives: In this study, investigation of the histopathologic and microbiologic changes in acute sinusitis was aimed and animal model was planned accordingly.

Methods: This study was conducted by rhinogenic method using *Streptococcus pneumoniae* type 14. On one side of the nasal cavities of the twenty New Zealand rabbits, a foreign body impregnated with serum physiologic and on the other side a foreign body impregnated with bacteria were placed and afterwards, the sacrifice of 5 animals weekly was planned. Both histopathologic and microbiologic assessment was applied to the both side of the nasal and paranasal sinuses to all of the sample animals.

Results: In histopathologic evaluation of the first two weeks, neutrophil leucocytes, rare lymphocytes and plasma cells were seen on mucosal and submucosal tissue. However, in the third and fourth weeks, an intensive increase in lymphocytes and plasma cells was observed. In bacteriologic investigation apart from *Streptococcus pneumoniae*, *E. coli*, beta-hemolytic streptococcus, *Staphylococcus aureus* were identified.

Conclusion: Histopathologically generated sinusitis in all of the animals and the histopathological conclusions were consistent with the natural prognosis of the infection and literature information.

Key Words: Histopathology, acute sinusitis, rhinogenic method, rabbit.

Özet

Amaç: Bu çalışmada akut sinüzitteki histopatolojik ve mikrobiyolojik değişikliklerin incelenmesi amaçlanmış ve bu amaçla hayvansal model planlanmıştır.

Yöntem: Çalışmada rinojenik yöntemle *Streptococcus pneumoniae* tip 14 uygulanarak akut sinüzit oluşturulmuştur. Denek olarak kullanılan yirmi Yeni Zelanda tipi tavşanın nazal kavitelerinin bir tarafına bakteri emdirilmiş yabancı cisim, diğer taraflarına da serum fizyolojik emdirilmiş yabancı cisim yerleştirilmiş ve takiben her hafta beş hayvanın sakrifikasyonu planlanmıştır. Bütün deneklerin her iki taraf burun ve paranasal sinüslerine tam bir histopatolojik ve mikrobiyolojik olarak değerlendirme yapılmıştır.

Bulgular: Çalışmanın ilk iki haftasındaki histopatolojik değerlendirmede; mukozal ve submukozal dokuda nötrofil lökositler, seyrek lenfositler ve plazma hücreleri hakim iken üç ve dördüncü haftalarda nötrofil lökositlerle beraber lenfosit ve plazma hücrelerinde yoğun artış görüldü. Bakteriolojik incelemede ise *Streptococcus pneumoniae* yanında *E. coli*, beta hemolitik streptokok, *Staphylococcus aureus* saptandı.

Sonuç: Hayvanların tamamında histopatolojik olarak oluşturulan sinüzit ve elde edilen histopatolojik sonuçlar enfeksiyonun doğal seyri ile uyumlu olup literatür bilgilerine paraleldir.

Anahtar Sözcükler: Histopatoloji, akut sinüzit, rinojenik yöntem, tavşan.

Turk Arch Otolaryngol, 2005; 43(4): 207-214

Türk Otolarengoloji Arşivi, 2005; 43(4): 207-214

Giriş

Paranasal sinüs enfeksiyonları toplumda sık görülür.¹⁻⁴ İnsanlarda sinüzit, etyolojisi, bakteriyolojisi, evresi ve tedavisi değişebilen heterojen bir hastalıktır. Kalıtsal genetik faktörlerin de bu heterojenliğe katkısı olduğu düşünülmektedir.⁵

Dr. Abdülkadir Bucak

SSK Afyon Hastanesi Kulak Burun Boğaz Kliniği, Afyonkarabhisar

Dr. Mustafa Kuzdere, Dr. Bennur Çetindağ, Dr. Şenol Baş

SSK Okmeydanı Eğitim Hastanesi Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kliniği, İstanbul

Sinüzitin seyri esnasında meydana gelen histopatolojik değişiklikler en iyi şekilde bir hayvansal modelde gösterilebilir. Çünkü hayvansal modellerde insanda mevcut değişkenlerin bir çoğunu ortadan kaldırma avantajı mevcuttur.⁵⁻¹⁰ Paranasal sinüslerin hastalıklarının daha iyi anlaşılması, önlenmesi, tıbbi ve cerrahi tedavisi konusunda bilgi sahibi olmak için tavşan modelleri sık olarak kullanılmıştır.^{3,5,7-9,11-13} Tavşanda burun ve paranasal sinüs anatomisi insanın burun ve paranasal sinüs anatomisine benzerlikler gösterir.^{3,5,14}

Şimdiye kadar tavşan deneylerinde kullanılan modellerin çoğunda deneysel sinüzit sinojenik yöntemle oluşturulmuştur. Bu uygulama insanda meydana gelen sinüzitin patofizyolojisine uymaz.⁵⁻¹⁰ Sinüzitin hayvansal modelinde yapılacak çalışmanın sinüse direkt zarar vermemesi, basitçe uygulanabilmesi ve rinojenik yöntemle yapılabilmesi daha uygundur.¹⁰ Çünkü amaç insanda olduğu gibi maksiller sinüs kadar etmoid hücrelerin de olaydan etkilenmesini sağlamaktır. Bu çalışmada akut sinüzitin seyri esnasında meydana gelen histopatolojik değişiklikler tavşan modelinde incelenmiştir. Bunun için insan koşullarına daha çok benzer olması nedeni ile rinojenik yöntem ve insanda rastlanılan en sık sinüzit etkeni olan *Streptococcus pneumoniae* kullanılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada 20 erişkin Yeni Zelanda tipi tavşan kullanıldı. Deneklerin intramusküler olarak ketamin 35 mg/kg (ketalar) ve ksilazin 5 mg/kg (rompun) ile anestezi sağlanarak her iki burun deliğine yabancı cisim (merocel) konuldu. Patojen bakteri olarak tip 14 *Streptococcus pneumoniae* kullanıldı. Burun içine yabancı cisim konulması planlanan günün sabahı standart miktarda (1 cc) enjektörde sıvı halde kalp-beyin besiyeri hazırlandı. Yabancı cisim olarak 2x2x10 mm boyutlarında Merocel pope ear wick [XOMED SURGICAL PRODUCTS (Jacksonville, Florida)] kullanıldı. Her bir ear wick vertikal olarak steril aletlerle ikiye bölündü ve kontaminasyonu önlemek için steril aletler vasıtası ile hayvanın burnuna konuldu. Hazırlanan patojen her bir hayvanın sol taraf nazal kavitesine merocel hedeflenerek verildi. Her bir hayvanın sağ taraf nazal kavitesine konulan merocelin hapsirik refleksi ile atılmaması için

yine standart miktarda (1 cc) serum fizyolojik verildi. Hayvanları dört gruba ayırma ve uygulamadan sonraki birinci hafta beş hayvanı sakrifiye etme; takiben birer hafta arayla da beşer hayvanı sakrifiye etme planlandı. Böylece dört grup yapıldı ve çalışmanın dört haftada bitirilmesi planlandı. Planlanan spesifik zamanlarda ketamin/ksilazin anestezi altında intrakardiyak tiyopental sodyum (pentothal sodium) enjeksiyonu sonrası hayvanın ölümünü takiben lateral rinotomi insizyonuna benzer bir insizyonla burun sırtı derisi ve ardından nazal kemik kaldırılıp önce kültür için sağ ve sol nazal kaviteden sürüntü örneği alındı. Ardından sol taraf (patojen bakteri verilen taraf) burun ve sinüs olarak ayrı; sağ taraf (patojen bakteri verilmeyen taraf) burun ve sinüs olarak ayrı olmak üzere histolojik analiz için blok olarak alındı. Alınan spesmenler %10'luk formalin solüsyonu içinde 1 haftalık fiksasyonu takiben soğuk suda 5 dk bekletildikten sonra içindeki sert dokular için %20'lik formik asit ile 37°C'de dekalsifikasyon işleminden geçirildi. Spesmenler sırası ile alkol-aseton-ksilen ve parafin solüsyonlarında 67°C'de belli sürelerde bekletildikten sonra parafin bloğa gömüldü. Parafin bloklardaki doku örneklerinden 5 mikron kalınlığında seri kesitler alınarak hematoksilin-eozin, periyodik asit-Schiff (PAS) ve von Gieson boyalarıyla boyandı. Bu işlemler patojen bakteri verilen ve verilmeyen taraf için standart olarak yapıldı. Sinüslerin değerlendirilmesinde maksiller sinüs ve etmoid hücreler ayrı incelenmedi ve tümü sinüs başlığı içinde değerlendirildi.

Işık mikroskopuyla yapılan incelemede semikantitatif olarak ödem, enflamatuvar hücreler, fibrozis, goblet hücrelerinin sayısı değerlendirildi. Bu parametreler; 0 (kontrol grubuna göre artış yok) ile 3+ (belirgin artış) arasında derecelendirildi. Epitelial değişiklikler ise; belirgin polipoid formasyon, submukozal gland involüsyonu, mikroskobik ülserasyon, lenfoid agregatlarda hiperplazi ve kemik reaksiyonu var (+) veya yok (-) şeklinde değerlendirildi.

Bulgular

Genel olarak hayvanlar prosedürü iyi tolere ettiler. Hayvanların bazılarında 3. gün başlayan tek taraflı pürülan burun akıntısı, ateş, düşkünlük, dinlenme sürelerinde artış, bazılarında şiddetli olabilen öksürük ve bir-

kaçında pürülan da olan epifora görüldü. Onuncu ve ondokuzuncu günlerde yapılan kontrollerde iki tavşan ölü bulundu. Her iki hayvana yapılan otopsi sonucunda birinde sol tarafta daha bariz olmak üzere her iki tarafta sinüzit, pnömoni ve ampiyem saptandı. Diğerinde tek taraflı sinüzit, karşı taraf burun mukozasında konjesyon saptandı. Bu hayvanların bulguları da çalışmaya dahil edildi. Hayvanların genel takiplerinde rastlanılan bulguların 10. günden sonra tedrici olarak artıp 14. günden sonra hayatta olan hayvanlarda belirginleştiği, hayvanların daha bitkin, daha yüksek ateşe sahip oldukları, kendilerine karşı yapılan davranışlara karşı koymadıkları saptandı.

Disseksiyon esnasında inspeksiyon ile yapılan değerlendirilmede:

1. haftada; inspektif olarak sakrifiye edilen 5 tavşanın 2'sinde, sol (implantasyon yapılan taraf) maksiller ve etmoid pürülan sinüzit bulguları (+) idi.

2. haftada; 2 tavşanda, sol maksiller ve etmoid pürülan sinüzit bulguları (+) iken, 1 tavşanda sadece sol taraflı burun içinde püy saptandı.

3. haftada; tavşanların hepsinde, sol maksiller ve etmoid pürülan sinüzit bulguları (+) iken, 2 tavşanda sağ (implantasyon yapılmayan) maksiller ve etmoid pürülan sinüzit bulguları, 1 tavşanda sadece sağ taraflı burun içinde püy saptandı.

4. haftada; 5 tavşanın 2'sinde, her iki taraf maksiller ve etmoid pürülan sinüzit bulguları (+) iken, 3 tavşanda sadece sol taraflı burun içinde püy saptandı.

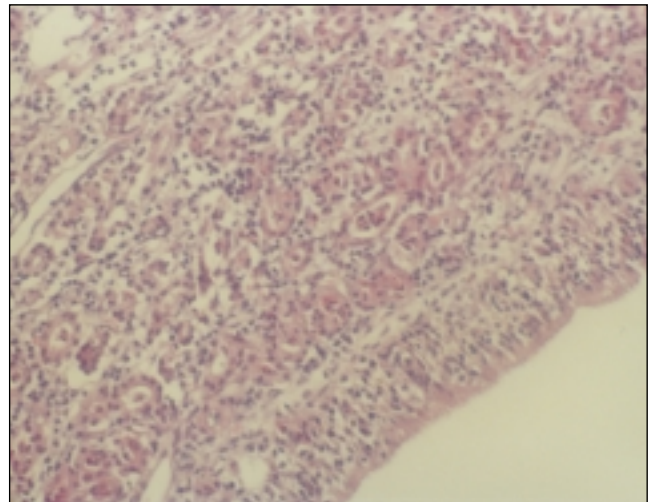
Sonuç olarak 20 hayvana tam bir histopatolojik değerlendirme yapıldı. Spesmenler patoloji laboratuvarına normal burun, normal sinüs, hasta burun, hasta sinüs şeklinde gönderildi. Işık mikroskobu değerlendirmesinde; ödem, enflamatuvar hücreler, fibrozis, goblet hücrelerinin sayısı semikantitatif olarak değerlendirildi. Bu parametreler; (0) kontrol grubuna göre artış yok, (+) hafif derecede artış, (++) orta derecede artış, (+++) belirgin artış arasında derecelendirildi. Epiteyal değişiklikler, belirgin polipoid formasyon, submukozal gland involusyonu, mikroskobik ülserasyon, lenfoid agregatlarda hiperplazi ve kemik reaksiyonu var (+) veya yok (-) şeklinde belirtildi. 'Epiteyal değişiklik' terimiyle epitelede erozyon ve skuamöz metaplazi kastedildi.

Bakteriyoloji

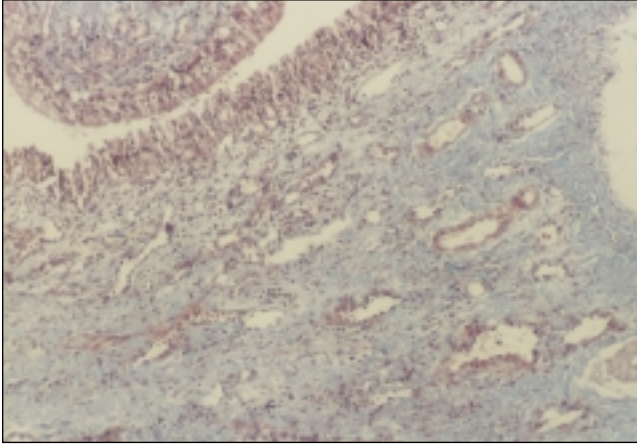
Sakrifiyasyon esnasında nazal kavite ve sinüsler açıldığında püy görünümü mevcutsa kontaminasyondan sakınılarak transport besiyerine (cultiplast-transport swab) püyden ekim yapıldı. Sinüslerinde belirgin püy olan hayvanlarda kültür için örnekleme bu püyden yapıldı. Eğer sinüslerde püy görünümü mevcut değilse kültür için örnekleme nazal kavitedeki püyden yapıldı. Birinci haftada, sol taraflı olarak bir tavşanda *E. coli*, diğerinde beta hemolitik streptokok üredi. İkinci haftada yine sol taraflı olarak ikisinde *Streptococcus pneumoniae*, birinde *Staphylococcus aureus* üredi. Üçüncü haftada sol taraflı olarak üç hayvanda *Streptococcus pneumoniae*, bir hayvanda *Staphylococcus aureus*, sağ taraflı olarak iki hayvanda *Streptococcus pneumoniae* üredi. Dördüncü haftada sol taraflı olarak üç tanesinde *Streptococcus pneumoniae*, birisinde proteus, sağ taraflı olarak bir tanesinde *E. coli* üredi.

Histopatolojik değerlendirme

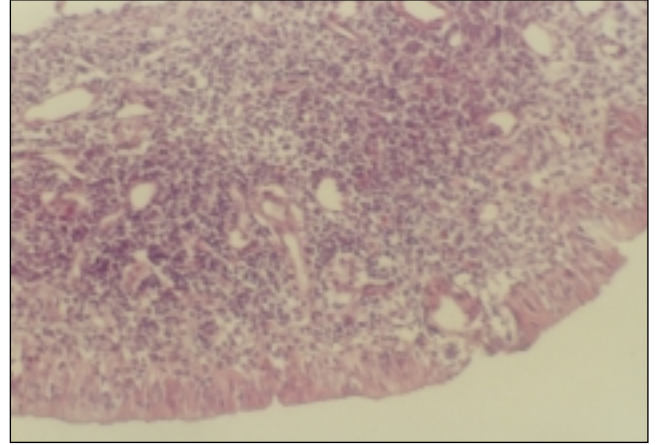
1. hafta: Hayvanların sol taraf sinüs (implantasyon yapılmış taraftaki sinüs) mukozalarında yapılan histopatolojik değerlendirmede; enflamatuvar hücreler (Resim 1) 3 hayvanda (++) , 2 hayvanda (+); ödem 2 hayvanda (++) , 3 hayvanda (+); fibrozis (Resim 2) 2 hayvanda (+), 3 hayvanda (0); goblet hücre sayısı artışı 1 hayvanda (+), 4 hayvanda (0) olarak değerlendirildi. Epiteyal değişiklikler 5 hayvanda (+); belirgin polipoid formasyon



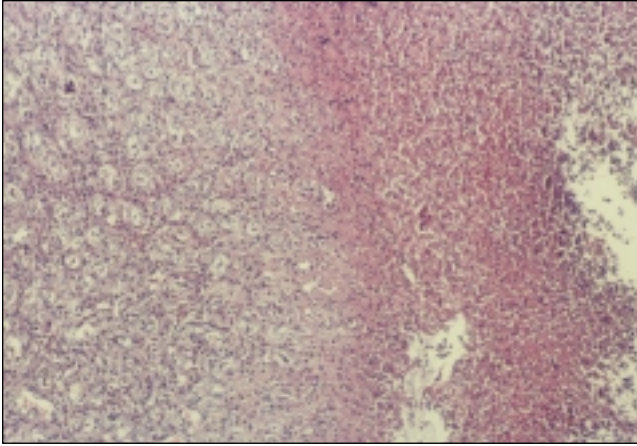
Resim 1. Lamina propriada yoğun enflamatuvar hücreler (HE x20).



Resim 2. Lamina propriada artmış fibroblastik reaksiyon (Masson trichrome x10).



Resim 4. Lamina propriada lenfoid agregat (HE x20).



Resim 3. Yüzey epitelinde ülserasyon, yüzeyde fibrinli eksüda (HE x10).

5 hayvanda (-) olarak; submukozal gland involüsyonu 1 hayvanda (+), 4 hayvanda (-) olarak; kemikte reaksiyon 5 hayvanda (-); mikroskobik ülserasyon (Resim 3) 3 hayvanda (+), 2 hayvanda (-); lenfoid agregatlarda hiperplazi (Resim 4) 2 hayvanda (+), 3 hayvanda (-) olarak değerlendirildi.

2. hafta: Yapılan histopatolojik değerlendirmede; enflamatuvar hücreler 2 hayvanda (+++), 3 hayvanda (++); ödem 2 hayvanda (++), 3 hayvanda (+); fibrozis 2 hayvanda (+), 3 hayvanda (0); goblet hücre sayısı artışı 2 hayvanda (+), 3 hayvanda (0) olarak değerlendirildi. Epitelyal değişiklikler 5 hayvanda (+); belirgin polipoid

formasyon 5 hayvanda (-) olarak; submukozal gland involüsyonu 2 hayvanda (+), 3 hayvanda (-) olarak; kemikte reaksiyon 2 hayvanda (+), 3 hayvanda (-); mikroskobik ülserasyon 5 hayvanda (+); lenfoid agregatlarda hiperplazi 4 hayvanda (+), 1 hayvanda (-) olarak değerlendirildi.

3. hafta: Yapılan histopatolojik değerlendirmede; enflamatuvar hücreler 1 hayvanda (+++), 4 hayvanda (++) ; ödem 1 hayvanda (++) , 4 hayvanda (+); fibrozis 3 hayvanda (+), 2 hayvanda (0); goblet hücre sayısı artışı 1 hayvanda (++) , 2 hayvanda (+), 2 hayvanda (0) olarak değerlendirildi. Epitelyal değişiklikler 5 hayvanda (+); belirgin polipoid formasyon 5 hayvanda (-) olarak; submukozal gland involüsyonu 2 hayvanda (+), 3 hayvanda (-) olarak; kemikte reaksiyon 3 hayvanda (+), 2 hayvanda (-); mikroskobik ülserasyon 5 hayvanda (+); lenfoid agregatlarda hiperplazi 5 hayvanda (+) olarak değerlendirildi.

4. hafta: Yapılan histopatolojik değerlendirmede; enflamatuvar hücreler 2 hayvanda (+++), 3 hayvanda (++) ; ödem 1 hayvanda (+++), 2 hayvanda (++) , 2 hayvanda (+); fibrozis 2 hayvanda (++) , 2 hayvanda (+), 1 hayvanda (0); goblet hücre sayısı artışı 1 hayvanda (++) , 4 hayvanda (+) olarak değerlendirildi. Epitelyal değişiklikler 5 hayvanda (+); belirgin polipoid formasyon 5 hayvanda (-) olarak; submukozal gland involüsyonu 3 hayvanda (+), 2 hayvanda (-) olarak; kemikte

reaksiyon 4 hayvanda (+), 1 hayvanda (-); mikroskobik ülserasyon 4 hayvanda (+), 1 hayvanda (-); lenfoid agregatlarda hiperplazi 4 hayvanda (+), 1 hayvanda (-) olarak değerlendirildi.

Çalışmanın ilk iki haftasında mukozal ve submukozal dokuda enflamatuvar hücreler olarak ön planda nötrofil lökositler, seyrek lenfositler ve plazma hücreleri hakim iken (Resim 2), 3. ve 4. haftalarda nötrofil lökosit varlığı ile birlikte lenfosit ve plazma hücrelerinde artış görüldü. Ayrıca tüm haftalarda seyrek de olsa eozinofil lökositlerin varlığı da saptandı.

Tartışma

Paranasal sinüzit oluşturulan deneysel çalışmalarda, tavşanları bir model olarak kullanmak idealdir. Tavşanların nispeten büyük ve kolayca ulaşılabilen bir maksiller sinüsü vardır ve insan paranasal sinüslerinde olduğu gibi sinüs kavitesi nazal kavite ile iyi gelişmiş bir ostium vasıtası ile ilişki kurar.⁶

Bizim tercih ettiğimiz model Marks Stevens tarafından tarif edilen ve daha sonra başka çalışmalarda kullanılan, sinüse direkt müdahale içermeyip nazal kavitede oluşan enfeksiyonun sinüslere yayılımını sağlayan rinojenik yöntem olmuştur.^{5,10} Bu model ideale yakındır; zira bu işlem kompleks cerrahi aletler veya hayvana yönelik bir operasyon gerekmeden basit bir şekilde uygulanabilir. İlave olarak, bu yöntem sinüslere kesin olarak direkt müdahale içermez. Bu yüzden sinüs mukozasındaki istenmeyen etkileri önler.

Rinojenik sinüzitle üst solunum yolunda mevcut olan bakterinin sinüslerde kolonizasyonu sağlanmış olur. Ostiumun açıklığı, sinüsün ventilasyonu ve sinüs içi sekresyonun drenajı ostium mukozasındaki damarların konjesyonu sonucunda olumsuz etkilenir. Böylece fizyolojik yollardan hem ostiumdan mukosilyer akım mekanik olarak bloke edilmiş ve hem de epitelyal ödem, transüstasyon ve mukozal tabakanın tahribi provoke edilmiş olur. Böylece üst solunum yolunda görülen viral enfeksiyonda görülen patofizyolojiye benzer bir durum oluşturulur. Bu durum bakteriyel enfeksiyona yol açar. Ostium tıkanıklığının lokal savunma mekanizmalarını bozduğu ve akut sinüzit gelişmesine neden olduğu gösterilmiştir.⁶

Bu yöntemin diğerlerine göre en önemli avantajlarından biri de oluşan sinüzit seyrinde, insanda olduğu gibi, maksiller sinüs kadar etmoid hücrelerin de olaydan etkilenmesidir. Enfeksiyon burundan sinüslere fizyolojik yolla yayılır. Böylece doğal şartlarla mukozal enflamatuvar reaksiyon uyarılmış olur. Bu, enflamasyonun kimyasal ve hücresel sürecini incelemeye önemli bir avantajdır. Enflamatuvar cevaplardaki çeşitlilik sonuç olarak çalışmanın geçerliliğini kanıtlar. Bu çeşitliliğin insan hastalığında da benzer şekilde olduğu bir gerçektir. Bu çeşitliliğin kaynakları önemli ipuçlarının da kaynağıdır.

Yaptığımız çalışmada toplam yirmi adet Yeni Zelanda tipi tavşan kullanıldı. Hayvanların her iki burun deliklerine travmatik yapıda olmayan yabancı cisim (merocel) konuldu. Konulan yabancı cismin nazal kavite içinde kalması amaçlandı. Her bir hayvanın sol tarafına (implantasyon tarafı) yüksek miktarda patojen bakteri *Streptococcus pneumoniae* tip 14 ve sağ tarafına serum fizyolojik verildi. Böylece karşılaştırma yapılması amaçlandı. İmplantasyon tarafında daha yüksek sayıda deneysel sinüzit oluşturulduğu ve iki taraf arasında inspektif olarak benzer görünümde olan sinüzitin implantasyon tarafında daha şiddetli olduğu saptandı. Hayvanların onbir tanesinde (%55) implantasyon tarafında inspektif olarak belirgin deneysel sinüzit oluştu. Dört hayvanda (%20) ise implantasyon tarafında inspektif olarak belirgin burun içinde püy görünümü (rinit) ile birlikte maksiller sinüsler ve etmoid hücreler seviyesinde püy görünümüne rastlanılmadı. Diğer tarafta ise dört hayvanda (%20) inspektif olarak belirgin olan sinüzit saptanırken, bir hayvanda (%5) ise rinit saptandı. Çalışmamızda kendimizi geriye doğru kontrol ettik. İmplantasyon yapılan tarafta sakrifasyon esnasında burun ve sinüs içi püydüden örnekleme yapılan 14 hayvanın 8 tanesinde *Streptococcus pneumoniae* üredi. Bu bakteriye tip tayini yapamadık ama verdiğimiz bakteri olduğunu kabul ettik. Ayrıca üçüncü haftada sakrifasyon yapılan hayvanların ikisinde diğer tarafın mikrobiyolojik örneklemede de *Streptococcus pneumoniae* üredi. Bunun retrograd enfeksiyona veya enfeksiyonun, implante taraftan yayılımına bağlı olduğunu düşündük.

Nazal mukozada başlıca; enflamatuvar hücre, ödem, fibrozis, epitelyal değişiklikler, mikroskobik ülserasyon parametrelerine bakıldı. Bulgular sinüs enfla-

masyonunda görülenlere paralel olmakla birlikte daha hafif seyirli idi. Mukoza enflamasyonu haftalara göre çok farklılık göstermemekle birlikte ilk haftalarda sinüslerde olduğu gibi ağırlıklı olarak nötrofiller, çalışmanın son iki haftasında ise daha çok lenfosit ve plazma hücrelerinin ağırlıkta olduğu görünüm mevcuttu. Tüm haftalarda seyrek de olsa eozinofil hücreler de izlendi. Fibrozis ve epitelyal değişiklikler son haftaya doğru minimal bir artışla da olsa, daha fazla sayıda hayvanda görüldü. Enfeksiyonun burunda oluşturulup buradan sinüslere yayılmasının beklendiği bir durumda; daha yoğun enfeksiyonun olduğu yerde histopatolojik bulguların neden daha silik olduğu bizim için de merak konusudur. Belki bunun sebebi Marks'ın yayınında sözünü ettiği tavşan sinüslerinde yaygın submukozal foliküllerin bulunmasıdır.

Eğer çalışma 10. haftaya kadar devam ettirilirse konkalar ve lateral nazal duvar gibi komşu kemik yapılarında destrüksiyon ile birlikte mukozal soyulma görüleceği; yabancı cismin kısmen erimiş ve etrafında fibrotik kapsülde bir duvar örülmüş olacağı; bu aşamada reepitelizasyon ve mukozal fibrozis ile birlikte mukozada iyileşme olacağı bildirilmiştir.⁵ Fakat biz sakrifiye ettiğimiz hayvanlarda kartilaj ve kemik yapıda defekt görmedik. Nazal kavitede yoğun püri birikiminde bile püyü kaldırdığımızda mukozada belirgin ülserasyon dahi görmedik; daha ziyade mukozal konjesyon görüldük.

Sinüs mukozasındaki etkiler, implantasyondan sonraki zamana ve gözlenen enflamasyonun derecesine bağlı olarak bütün deney boyunca oldukça geniş bir aralıkta değişiklikler gösterdi. İmplantasyondan 1-2 hafta sonra akut enflame bir sinüste birkaç eozinofille birlikte ağırlıklı olarak nötrofil lökositlerden oluşan enflamasyon lümende gözüktü. Altta yatan mukozada ise ilk 1-2 haftada nötrofil lökosit ve seyrek eozinofillerin oluşturduğu, lenfosit ve plazma hücrelerinin daha geriplanda olduğu bir enflamasyon görülürken ilerleyen haftalarda, lenfosit ve plazma hücreleri mukozal enflamasyonda baskın hücreler olarak gözüktü. Eozinofil varlığı devam eder. Bu bulgular diğer yayınlarla uyumludur.^{3,6,8,10,13,15} Bolger ve ark. erken mukozal değişikliklerin mukoza ve submukozada nötrofil infiltrasyonu ile sınırlı olduğunu, bunu nötrofil ve lenfositlerin değişik

oranları ile mikst enfeksiyonun izlediğini ve son olarak lenfosit baskınlığı görüldüğünü yazar.⁸

Altta yatan mukozada ilk haftalarda fokal enflamasyon, nötrofil lökosit baskınlığı ile giden hafiften belirgin dereceye kadar olabilen hücre infiltrasyonu, minimalden orta dereceye kadar olabilen ödem ve silia kaybı saptanır. Epitelyal değişiklikler ilk haftadan itibaren saptanırken; fibrozis, submukozal gland involüsyonu, goblet hücre sayısında artış, kemikte reaksiyon, lenfoid agregatlarda hiperplazi ikinci hafta sonunda sakrifiye edilen hayvanlarda minimal seviyede artışla birlikte ilk haftaya göre daha belirgindir. Çalışmanın ikinci yarısında altta yatan mukozada baskın hücreler olarak daha çok lenfosit ve plazma hücreleri görülmeye başlar ve ödem daha belirginleşir. Fibrozis, submukozal gland involüsyonu, goblet hücre sayısında artış, kemikte reaksiyon ve lenfoid agregatlarda hiperplazide çok belirgin olmasa da ilk iki haftaya göre daha belirgin olan orta derecede bir artış görüldü. Mikroskobik ülserasyon 1. hafta sonunda sakrifiye edilen 5 hayvanın 3 tanesinde (%60), 2. ve 3. hafta sonunda sakrifiye edilen hayvanların hepsinde (%100) ve 4. hafta sonunda sakrifiye edilen hayvanların %80'inde pozitif. Bolger ve ark. akut enflamasyonlu ufak alanların bile hemen her zaman sinüs mukozasında mikroülserasyon ve mikroerozyonlarla birlikteliğini vurgulamaktadırlar.⁸ Çalışmamızda 3. hafta sonunda sakrifiye edilen hayvanlarda implantasyon yapılan tarafta 5 hayvanın hepsinde (%100) sinüzit olduğu görüldü. Bu nedenle 3. hafta enfeksiyonun pik zamanı olarak kabul edildi. Halbuki bir hafta sonrasında sakrifiye edilen hayvanların sadece 2 tanesinde (%40) sinüzit saptanabilmişti.

Marks da implantasyondan sonraki 6. haftada birçok hayvanda hafif fibrozis, artmış goblet hücreleri, düşük kuboidal form epitelyal metaplazi gibi belirgin olmayan mukozal bulgular ile enfeksiyonun gerilediğini belirtir.⁵ Yani biz enfeksiyonu tedavi etmesek de sinüsteki enflamasyon minimal uzun dönem etkilerle rezolüsyona uğrar. Çalışma süresinin daha uzun tutulduğu yayınlarda 10. haftaya doğru sinüsün medial duvarı gibi anatomik yapılarda destrüksiyon görüldüğü bildirilmiştir. Fakat biz hiç bir hayvanda anatomik defekt görmedik.

Lümendeki yoğun püyü aldığımızda bile alta yatan mukozada inspektif olarak bir ülserasyon mevcut değildir. Daha çok konjesyon görünümü hakimdir.

İnspektif olarak belirgin derecede lüminal püy saptanan hayvan ile sadece mukozal konjesyon saptanan hayvanın histopatolojisi aynı veya aralarında çok az fark olabilmektedir. Bu, mukozanın ciddi bir bariyer olduğunu destekler. Ve alta yatan dokuları lüminal püyden korumaktadır. Belirgin lüminal püy ve mukozada bariz makroskobik ülserasyon varken bile alta yatan submukozal dokularda minimal bir enflamasyon olabilmektedir.^{5,8}

Marks'ın sözünü ettiği belirgin mukozal lenfoid folikül yapısını gösteremedik, fakat hayvanların çoğunda lamina propriada lenfoid agregat oluşumunu gösterdik. Adı geçen yayında pore ve gapler vasıtası ile bu folliküllerden lümeneye lökosit salındığının gösterildiği belirtilmektedir.⁵

Hayvanlarda çok şiddetli enfeksiyon ile, erken polip oluşum alanları gözlenmiştir.^{5,8,9} Norlander ve ark. tarafından tanımlandığı gibi subepitelyal vakuollerin birleşmesiyle birlikte granülasyon dokusu oluşumunu Marks da göstermiştir.^{5,10,16}

Bolger ve ark. ile Forsgren ve ark. *B. fragilis*, *S. aureus* ve *P. aeruginosa* ile erken polip oluşumunu bildirmişlerdir.^{8,9} Polip gelişimi ile etkenin patojenitesi arasında yakın ilişki vardır. Erken polip gelişiminin bildirildiği diğer bir yayında ise *Streptococcus pneumoniae* tip 3 kullanılmıştır.^{5,10} Biz polip gelişimini izleyemedik. Bunu daha zayıf bir pnömokok tipi olan tip-14 kullanımına bağlıyoruz.

Sonuç

Akut sinüzitin seyrinde gelişen histopatolojik olayları belli aralıklarla inceleyip değerlendirmek bu çalışmanın amacı olmuştur.

Tavşanda patojen bakteri ile kontamine nazal yabancı cisim kullanılarak oluşturulmuş sinüzit modeli çalışmanın tercih edilen yöntemidir. Etken patojen olarak en sık bakteriyel sinüzit etkeni olarak bilinen *Streptococcus pneumoniae* kullanılmıştır.

Sonuç olarak, hayvanların tamamında histopatolojik olarak sinüzit oluşturulabilmesi ile çalışmanın başa-

rılı olduğu söylenebilir. Histopatolojik sonuç olarak başlangıçta lümen ve mukozada nötrofil lökositlerin baskın olduğu, nadir lenfosit ve sınırlı sayıda eozinofillerin gözüktüğü; sonlarına doğru ise eozinofil oranında değişme olmamakla birlikte lenfosit ve plazma hücrelerinin baskın olduğu hücrel infiltrasyon görüldü. Çalışmanın erken dönem histopatolojik incelemesinde mukozaya değişiklikleri hücrel infiltrasyon, ödem ve silia kaybı iken, çalışmanın ileri dönemlerindeki histopatolojik incelemesinde buna fibrozis, submukozal gland involüsyonu, goblet hücre sayısı artışı, kemik reaksiyonu ve lenfoid agregatlarda hiperplazi bulguları da eklendi. İki dönem arasında kesin ayırım yapmak her zaman mümkün olmamakla birlikte erken dönem evre bulguları ilk iki haftalık dönemde daha etkindir. İleri evre bulguları histopatolojik bulguların derecesi; enfeksiyonun süresine, inoküle edilen mikroorganizmanın virülansına göre farklılık gösterebilir.

Elde edilen sonuçlar bu konuda yapılan diğer çalışmalar ve enflamasyonun doğal seyri ile uyumlu olup bizim sinüzitin histopatolojik seyrini daha iyi ve daha doğru anlayabilmemiz konusunda yardımcı olacaklardır.

Kaynaklar

1. DeWeese DD, Saunders WH, Schuller DE, Schleuning AJ. Anatomy and physiology. In: Schuller DE, Schleuning AJ, editors. Otolaryngology - head and neck surgery. 7th ed. St. Louis: The CV Mosby Company; 1988. p. 61-72.
2. Ingrams DR, Volk MS, Biesman BS, Pankratov MM, Shapshay SM. Sinus surgery: does mitomycin C reduce stenosis? *Laryngoscope* 1998; 108: 883-6.
3. Özür MZ, Çallı N, Bayramoğlu İ, Akkemik B. Tavşanlarda deneysel sinüzitin histopatolojik, mikrobiyolojik ve radyolojik incelemesi. *Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi* 1997; 5: 98-104.
4. Şerbetçi E. Endoskopik sinüs cerrahisine giriş. Endoskopik sinüs cerrahisi. 1. baskı. İstanbul: Güzel Sanatlar Matbaası AŞ; 1999. p. 1-3.
5. Marks SC. Acute sinusitis in the rabbit model: histologic analysis. *Laryngoscope* 1998; 108: 320-5.
6. Berglöf A, Norlander T, Feinstein R, Otori N, Stiernä P, Sandstedt K. Association of bronchopneumonia with sinusitis due to *Bordetella bronchiseptica* in an experimental rabbit model. *Am J Rhinol* 2000; 14: 125-30.
7. Beste DJ, Capper DT, Shaffer K, Kehl KS, Kajdacsy-Balla A. Antimicrobial effect on rabbit sinusitis after temporary ostial occlusion. *Am J Rhinol* 1997; 11: 485-9.
8. Bolger WE, Leonard D, Dick EJ Jr, Stiernä P. Gram negative sinusitis: a bacteriologic and histologic study in rabbits. *Am J Rhinol* 1997; 11: 15-25.
9. Forsgren K, Westrin KM, Fukami M, Stiernä P. Effects of surgery on mucosal pathologic changes following experimental sinusitis in rabbit. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1998; 107: 155-63.
10. Marks SC. Acute sinusitis in the rabbit: a new rhinogenic model. *Laryngoscope* 1997; 107: 1579-85.

11. **Czaja JM, McCaffrey TV.** The correlation between ciliary ultrastructure and ciliary beat frequency in experimental chronic sinusitis. *Am J Rhinol* 1998; 12: 317-23.
12. **Guo Y, Majima Y, Hattori Y, Seki S, Sakakura Y.** A comparative study of the ciliary area of the maxillar sinus mucosa and computed tomographic images. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1998; 255: 202-4.
13. **Kennedy CA, Jyonouchi H, Kajander KC, Sun S, Rimell FL.** Middle ear pathologic changes associated with chronic anaerobic sinusitis in rabbits. *Laryngoscope* 1999; 109: 498-503.
14. **Popesko P.** Kanichen. Schädel, Ansicht von links. Atlas der topographischen Anatomie der Haustiere. 2nd ed. Stuttgart: Ferdinand Enke Verlag; 1979. p. 209.
15. **Kara CO, Demirkan N.** Tavşanda deneysel sinüzit modelleri üzerine bir inceleme. *Kulak Burun Bogaz İhtis Derg* 2003; 10: 122-30.
16. **Norlander T, Westrin KM, Fukami M, Stierna P, Carlsoo B.** Experimentally induced polyps in the sinus mucosa: a structural analysis of the initial stages. *Laryngoscope* 1996; 106: 169-203.

İletişim Adresi: Dr. Mustafa Kuzdere

Selabattin Pınar Sok. Sağlık Apt. No: 6/4

Mecidiyeköy-İSTANBUL

Tel: (0212) 213 93 53

Faks: (0212) 213 91 29