

TAVŞANLARDA MAKSİLLER SİNÜS MUKOZASININ REJENERASYONU

REGENERATION OF THE RABBIT MAXILLARY SINUS

**Dr. Fikret İLERİ (*), Dr. Ahmet KÖYBAŞIOĞLU (*), Dr. Tulga ŞENER (*),
Dr. Ömür ATAĞLU (**), Dr. Hatice BAYRAMOĞLU (**), Dr. Erdoğan İNAL (*)**

ÖZET: Maksiller sinüs mukozasının travmaya verdiği cevabı ve rejenerasyonda görülen histolojik bulguları araştırmak için 20 tavşan maksiller sinüsü incelenmiştir. Sinüs mukozası deneklerin yarısında parsiyel, yarısında da total olarak rezeksiyon edilmiştir. Bu cerrahi travmadan sonra mukozanın epitel rejenerasyonu 2 ila 3 hafta arasında tamamlanmıştır. Normal tavşan maksiller sinüs mukozasının lamina propriasında çok sayıda gland yapısı bulunmasına karşılık, rejenerasyon mukozada bu yapıların yerini atipik glandlar ve yoğun bağ dokusu almıştır. Epitel altında iltihabi infiltrasyonun yanısıra yeni kemik oluşumu da gözlenmiştir. Bu çalışma sonunda tavşan maksiller sinüs mukozasının epitel rejenerasyonunun 2 ila 3 hafta arasında tamamlandığı ancak lamina propriasında bu rejenerasyonun tam olarak gerçekleşmediği anlaşılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Maksiller sinüs, mukoza, rejenerasyon.

SUMMARY : Twenty rabbit maxillary sinuses were examined in order to assess the response of the maxillary sinus mucosa to trauma and histological finding during regeneration period. Mucosa was resected totally in the half of rabbits and partially in the other half. Epithelial regeneration took place in the maxillary sinus in rabbits within 2 or 3 weeks. The normal sinus mucosa contains numerous serous glands in the lamina propria, but in the regenerated mucosa these glands are replaced by dense connective tissue and atypical glands. Profuse inflammatory infiltration and new bone formation have been seen in the subepithelium. This study indicates that although the mucosa is reepithelialized within 2 or 3 weeks, the regeneration of the lamina propria is incomplete.

Key Words: Maxillary sinus, mucosa, regeneration.

GİRİŞ

Günümüzde paranasal sinüs hastalıklarının tedavisine yönelik çeşitli cerrahi girişimler uygulanmaktadır. Bu girişimlerin çoğunda nazal veya paranasal bölümleri dölseyen mukozadan parsiyel veya total mukoza rezeksiyonları yapılmaktadır. Yıllardır çeşitli maksiller sinüs hastalıklarının tedavisinde uygulanan Caldwell-Luc operasyonu ve bunun çeşitli modifikasyonları, bu konuya gösterilebilecek örneklerden biridir (5, 10). Bu operasyonlarda maksiller sinüs mukozası, parsiyelden totale kadar çeşitli derecede çıkarılmaktadır. Bu cerrahi girişimden sonra sinüs mukozasının rejenerasyonu ve mukosilyer akımın ne şekilde etkilendiği uzun yıllar çeşitli araştırmaların konusu olmuştur (2, 3, 6, 7, 9). Ancak bu çalışmaların çoğu eksperimental yapılmış, insan üzerindeki çalışmalarsa etik nedenlerle kısıtlı kalmıştır.

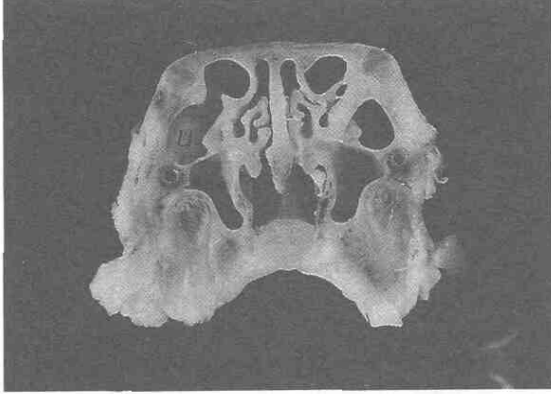
Nazal ve paranasal sinüs mukozasına yapılan cerrahi travma ve bunu takip eden rejenerasyon ile ilgili

ilk çalışmalar koyun ve köpekler üzerinde yapılmış ve bu çalışmalar genellikle biopsi materyallerine dayandırılmıştır. Çeşitli derecede mukoza rezeksiyonunun iyileşme üzerindeki etkisi ve cerrahi travmanın sinüslerin kemik duvarlarına olan etkisi nispeten az araştırılmıştır. Buradan yola çıkılarak, maksiller sinüs mukozası çeşitli derecede kazandıktan sonra, çevre kemiği de içeren tüm sinüs kompleksi üzerindeki iyileşme projesini araştıracak bir eksperimental çalışma planlanmıştır. Belli açılardan tavşan maksiller sinüsü, insan maksiller sinüsüne benzediği için deney hayvanı olarak tavşan seçilmiştir (8). Tavşan maksiller sinüsü, posteriorda birbirleriyle birleşen ve bir septa ile ikiye bölünmüş iki ana kompartmandan oluşur (Resim 1). Oldukça geniş ve kolayca ulaşılabilen bir ostiumla nazal kaviteye açılır (Resim 2).

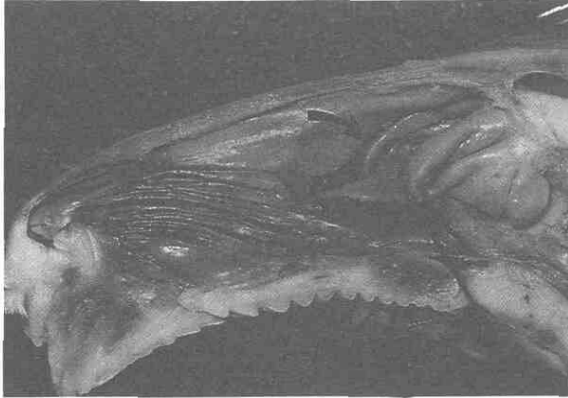
Bu çalışmada cerrahi olarak, maksiller sinüs mukozaları çeşitli derecede kazınan tavşanlar postoperatif 1. haftadan 8. haftaya kadar takip edilmiş, rejenerasyon sonuçları ortaya konmuş ve literatürle karşılaştırılmıştır.

(*) Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB Anabilim Dalı

(**) Patoloji ABD - ANKARA



Resim 1: Bir septa ile iki kompartmana ayrılmış tavşan maksiller sinüsünün koronal kesiti. (U: Üst kompartman, A: Alt kompartman).



Resim 2: Tavşan maksiller sinüs ostiumunun burun lateral duvarına açılışı (Okla işaretli).

YÖNTEM VE GEREÇLER

Çalışmada ağırlıktan 1,9 kg ile 2,2 kg arasında değişen 20 adet erkek New Zealand White tavşan kullanıldı. Hayvanlara intramusküler ketamin hydrochloride (50 mg/6kg) ve subcutan diazepam yapıldıktan sonra burun sırtı ve lateral kısmı traş edilerek povidon iodine ile boyandı. Burun sırtı ve lateral duvar bölgesine cilt altı 1 cc (Lignocaine Chloride %2 ve epinephrine % 0,00125) lokal anestezi uygulandıktan sonra steril şartlarda çalışarak, burun sırtına 2-3 cm'lik bir enzisyon yapıldı. Cilt, cilt altı ve periost geçilerek lateral duvarda maksiller sinüs ön duvarı ortaya çıkarıldı. Ön duvara bir pencere açılarak maksiller sinüse girildi. Medial duvarda ostium tanıdıktan sonra periostu da içerecek şekilde, grubun yarısına parsiyel, diğer yansına da total mukoza rezeksiyonu uygulandı. Parsiyel rezeksiyon, maksiller sinüsün üst kompartmanında yapıldı ve ostiumun önündeki alanla sınırlı bırakıldı. Total rezeksiyon ise, iki kompartman arasındaki septa kaldırılarak maksiller sinüs mukozasının tamamı kazınarak uygulandı. Total rezeksiyon yapılan tüm deneklerde maksiller sinüs medial duvar ile nazal kavite arasında bir pencere açıldı. Bu çalış-

ma sırasında maksiller sinüs ostiumunun sağlam bırakılmasına özen gösterildi.

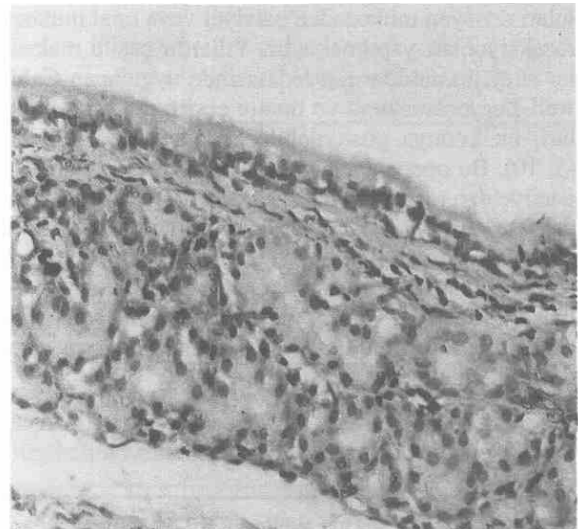
Operasyon sırasında kazınan sinüs mukozası, normal tavşan maksiller sinüs mukozasına örnek teşkil ettiği düşünülerek, %10 luk formaldehitte fikse edildi ve hematoksilin-eozin ile boyanarak ışık mikroskopunda incelendi.

Kontrol amacı ile tüm deneklerde, karşı taraf maksiller sinüs ön duvarına pencere açıldı ancak mukoza rezeksiyonu yapılmadı. Operasyon sonrası keşi yeri 3/0 atravmatik ipekle kapatıldı. Bu işlemler operasyon mikroskopu altında ve kulak mikroşürurji aletleri kullanılarak uygulandı.

Operasyonu takip eden 1. hafta, 2. hafta, 4. hafta ve 2. ayda parsiyel ve total rezeksiyon yapılan gruptan ikişer adet denek öldürüldü ve dekapite edildi. Burun ve sinüs kaviteğini içeren burun kompleksi %10'luk formaldehidle fikse edildikten sonra %10 luk formik asitle dekalsifiye edildi. Dehidratasyondan sonra materyaller parafin bloğa konuldu ve 5 mikronluk kalınlıkta kesitler alındı. Kesitler hematoksilin-eozin ile boyandı ve ışık mikroskopu altında histolojik özellikleri incelendi. Kesitlerde epitelin tipi, rejenerasyonun bulunup bulunmadığı inflamasyonun varlığı ve hücresel kompozisyonu, fibrozisin olup olmadığı, glandüler yapıların rejenerasyonu gibi özellikler araştırıldı.

BULGULAR

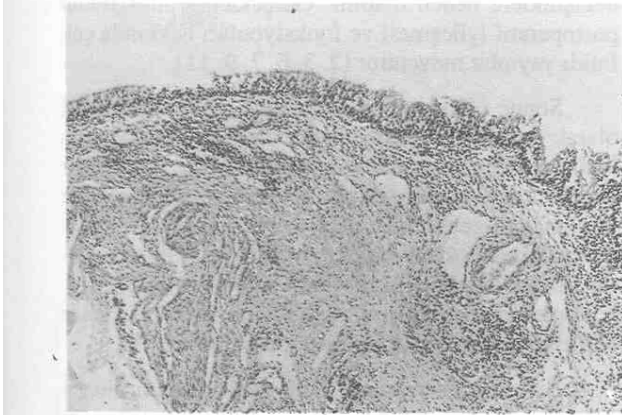
Kazınan mukoza örneklerinin incelenmesinde normal maksiller sinüs mukozasının, bazal membran üzerine oturmuş intermediate hücreler ve silyalı hücrelerden oluşan yalancı çok katlı silyalı epitelden oluştuğu gözlemlendi. Bazal membran altında çok sayıda gland ve damar içeren lamina propria bulunduğu görüldü (Resim 3). Normal maksiller sinüs mukozasının da goblet hücrelerine rastlanmadı.



Resim 3: Silyalı yalancı çok katlı epitelle örtülü normal tavşan maksiller sinüs mukozası Bazal membran altında seröz glandlar (x 200 Hematoksilin-Eozin).

Postoperatif birinci haftada, parsiyel rezeksiyon yapılan deneklerde reepitelizasyonun başladığı ve epitelizasyon adacıklarında yer yer silyaların izlendiği görüldü. Lamina propriada çok sayıda inflamatuvar hücre, fibroblastlar ve yeni damar formasyonu vardı. Total rezeksiyon yapılanlarda ise kötü diferansiye epitelle epitelizasyonun başladığı ancak silyaların ortaya çıkmadığı, yine lamina propriada inflamatuvar hücre sayısının ve fibroblastların çok sayıda olduğu, bez yapılarının gelişmediği görüldü.

Postoperatif ikinci haftada, parsiyel rezeksiyon yapılan deneklerde sinüs epitelü tümüyle silyalı epitelte rejenere oldu. Lamina propriada ise yoğun iltihabi hücre infiltrasyonu ve bağ dokusu gelişimi izlendi. Gland yapılan görülmedi (Resim 4). Total rezeksiyon yapılanlarda ise epitel çoğu alanlarda normale yakın rejenere olduğu ancak yer yer yassı epitel adacıklarının ortaya çıktığı gözlemlendi.



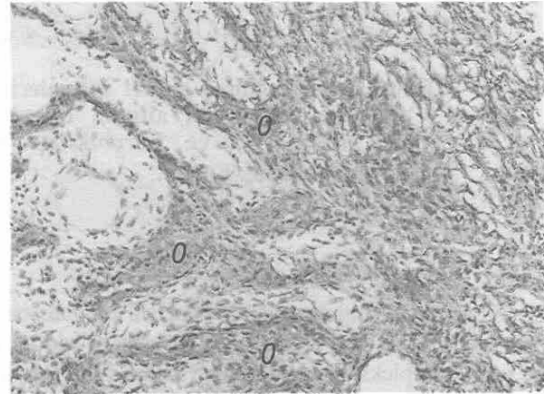
Resim 4: Yalancı çok katlı silyalı epitel ile döşeli mukoza (Postoperatif 2. hafta). Epitel altında yoğun mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu ve bağ dokusu gelişimi gözlemleniyor. Gland yapıları izlenmiyor (x 40 Hematoksilen-Eozin)

Postoperatif 2. haftadan itibaren epitelin tamamen rejenere olduğu ve silya yapısının yeniden oluştuğu gözlemlendi. Ancak total rezeksiyon yapılanlarda rejenerasyon daha yavaş gelişti ve yaklaşık 3. haftada tamamlandı. Postoperatif 1 haftadan itibaren epitel invajinasyonuna bağlı olarak ortaya çıkan kistik oluşumlar (atipik glandlar) (Resim 5), çalışma süresince normale dönmedi.

Postoperatif 2. haftadan itibaren özellikle total rezeksiyon yapılanlarda lamina propriada fibrozis ve yeni kemik formasyonu ortaya çıktı (Resim 6). Operasyon yapılan tarafta maksiller sinüsün opere olmayan tarafa göre küçüldüğü gözlemlendi.

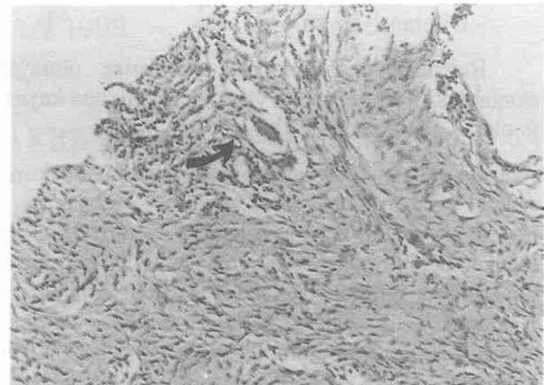


Resim 5: Postoperatif 2. hafta, epitel rejenerasyonu henüz tamamlanmamış, atipik gland formasyonu dikkati çekiyor (Okla işaretli). Zeminde mononükleer hücreler ve fibroblastlar var. (x 100 Hematoksilen-Eozin)



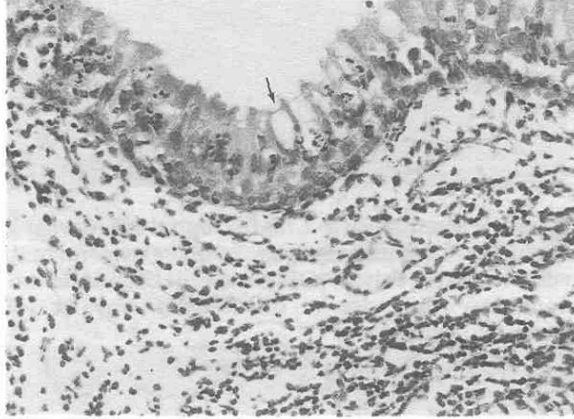
Resim 6: Osteoid (O) ve osteoid çevresinde osteoblastlarla karakterize yeni kemik oluşumları (x 400 Hematoksilen-Eozin).

2 ay sonra aktif osteoblastların kaybolduğu, lamina propriada iltihabi hücre infiltrasyonunun devam ettiği, atipik glandların kaybolmadığı ve normal glandların gelişmediği tespit edildi (Resim 7).



Resim 7: Postoperatif 2. ay, fibröz stroma içinde yer alan atipik gland oluşumu (Okla işaretli) (x 100 Hematoksilen-Eozin)

Total rezeksiyon yaptığımız tavşanların birinde 2. haftada tüm maksiller sinüsün fibrozisle dolduğu gözlemlendi. Normal tavşan maksiler sinüs mukozasında raslamadığımız goblet hücrelerine, total rezeksiyon yaptığımız deneklerin rejeneren epitel hücreleri arasında az sayıda da olsa rasladık (Resim 8).



Resim 8: Epitel içine saçılmış goblet hücreleri (Okla işaretli), epitel altında iltihabi hücre infiltrasyonu ve fibroblastlar (x 400 Hematoksilen-Eozin).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Paranasal sinüslere yapılan cerrahi travma sonrası iyileşme ve bu iyileşmenin süresi, çeşitli faktörlere bağlı kompleks bir olaydır. Travmanın cinsi, genişliği, derinliği, enfeksiyonun varlığı, çalışmada kullanılan hayvanın cinsi, yaşı bu faktörlerden bazılarıdır (3). Bu faktörler göz ardı edilirse, iyileşme sırasında gelişen olaylar zinciri oldukça üniformdur. Bunlar;

- Komşu epitelden migrasyon
- Undiferansiye hücrelerin çoğalması
- Reoryantasyon
- Diferansiyasyon

Rejenerasyonda, komşu travmatize olmayan alanlardaki bazal hücreler yeni hücrelerin ana kaynağı olarak görev yapar (11).

Bu çalışmada da tavşan maksiller sinüs mukozası total veya parsiyel olarak kazındı ve rejenerasyon olayını araştırıldı. Dikkati çeken en önemli bulgu fibrozisdi. Epitel rejenerasyonu, 2-3 hafta içinde morfolojik olarak normale yakın bir şekilde tamamlandı. Benninger ve arkadaşları cerrahi travmadan sonra sinüsün %20 ile %53 oranında yalancı çok katlı silyalı kolumnar (YÇKS) epitelle döşendiğini bildirmişlerdir (1). Ancak bizim çalışmamızda sinüs epitelinin tamamı yakını, gerek parsiyel gerekse total rezeksiyonlar-

da YÇKS epitelle döşendi. Sadece total rezeksiyonlarda mukoza arasında yer yer yassı epitel adacıkları ortaya çıktı. Bu bulgular Forsgren ve arkadaşlarının çalışması ile uyumluydu (3).

Bunun yanında cerrahi travmadan sonra asıl kalıcı değişiklikler lamina propria da ortaya çıktı. Fibrozisin yanısıra yeni kemik yapımı ortaya çıktı, glandüler yapılar kayboldu, mukozal invajinasyonlar sonucu atipik bezler ortaya çıktı. Postoperatif 2 ay sonra bile bu bulgular devam ediyordu ve iltihabi hücre infiltrasyonu azalmakla birlikte vardı. Benzer bulgular, birçok çalışmada da ortaya konmuştur (1, 2, 3, 11).

Literatürde sözü edilen ve postoperatif 1. ve 2. haftada görülen, derin inflamatuvar reaksiyon içeren, reaktif bağ dokusu proliferasyonu ile karakterize küçük mukozal poliplere çalışmamızda raslamadık (3).

Cerrahi sonrası sinüs mukozasında ortaya çıkan değişiklikler, opere sinüsün fizyolojik davranışında değişikliklere neden olabilir. Gerçektende mukozanın postoperatif iyileşmesi ve fonksiyonları hakkında çok farklı yayınlar mevcuttur (2, 3,6,7, 9, 11).

Sonuç olarak sinüs mukozasının, özellikle total olarak çıkarılması mukozanın lamina propria da kötü bir rejenerasyonla sonuçlanmaktadır. Glandüler yapılar kaybolmakta, atipik bez yapıları ve normalde görülmeyen goblet hücreleri ortaya çıkmaktadır. Epitel morfolojik olarak normale yakın rejeneren olmaktadır. Ancak Min'in çalışmasında, rejeneren olmuş görülen epitelin silyaların ultrastrüktürel incelenmesinde çeşitli derecede bozukluklar tespit edilmiştir (9).

Bu çalışma, rejeneren sinüs mukozasının morfolojisi üzerine yapılmıştır. Bu çalışmada gösterilen yapısal değişikliklerin, sinüs kan akımı, mukosilyer klirenans gibi çeşitli fizyolojik olaylara olan etkileri, bunu takip eden araştırmalara konu olmalıdır.

Yazışma Adresi: Dr. Fikret İLERİ
Merhale Sok. 81/77
06510 Beştepe - ANKARA

KAYNAKLAR

1. BENNINGER MS, SEBEK B.A, LEVINE HL; Regeneration of maxillary sinus after surgery. Otolaryngol Head Neck Surg 101: 33-37, 1989.
2. BENNINGER M.S, SCHMIDT J.L, CRISSEMAN JD, ET AL.: Mucociliary function following sinus mucosal regeneration. Otolaryngol Head Neck Surg 105: 641-648, 1991.

3. FORSGREN K, STIERNÄ P, KUMPLIEN J, ET AL.: Regeneration of maxillary sinus mucosa following surgical removal. Experimental study in rabbits. Ann Otol Rhinol Laryngol 102: 459-465, 1993.
4. FORSGREN K, FUKAMI M, PENTTILA M. ET AL.: Endoscopic and Caldwell-Luc approaches in chronic maxillary sinusitis: A comparative histopathologic study on preoperative and postoperative mucosal morphology. Ann Otol Rhinol Laryngol 104: 350-357, 1995.
5. GOODMAN WS: The Caldwell-Luc procedure. Otolaryngol Clin North Am 9: 187-196, 1976.
6. HOSEMANN W, WIGAND ME, GÖDE U: Normal wound healing of the paranasal sinuses: Clinical and experimental investigations. Eur Arch Otorhinolaryngol 248: 390-394, 1991.
7. KENNEDY DW, SHAALAN H: Reevaluation of maxillary sinus surgery: Experimental study in rabbits. Ann Otol Rhinol Laryngol 98: 901-906, 1989.
8. KUMPLIEN J, SCHIRATZKI H: The vascular arrangement of the sinus mucosa. A study in rabbits. Acta Otolaryngol (Stockh) 99: 122-132, 1985.
9. MIN YG, KIM IT, PARK SH: Mucociliary activity and ultrastructural abnormalities of regenerated sinus mucosa in rabbits. Laryngoscope 104: 1482-1486, 1994.
10. MYERS EN: Caldwell-Luc operations and extensions. Goldman JL (Eds): The principles and practice of rhinology. John Wiley & Sons New York 1987. pp 445,474.
11. NORLANDER T, FORSGREN K, KUMPLIEN J, ET AL.: Cellular regeneration and recovery of the maxillary sinus mucosa. An experimental study in rabbits. Acta Otolaryngol (Stockh); Suppl. 492: 33-37, 1992.

