

## Tavşanda deneysel sinüzit modelleri üzerine bir inceleme

### A review on experimental sinusitis models in rabbits

Dr. Cüneyt Orhan KARA,<sup>1</sup> Dr. Neşe DEMİRKAN<sup>2</sup>

Deneysel hayvan modelleri, hastalıkların patogenezini araştırmak ve tedavi sonuçlarını incelemek için çok uygun araçlardır. Tavşan sinüslerinin büyüklüğü ve kolay ulaşılabilirliği, tavşanın sinüzit araştırmalarında sık kullanılmasına yol açmıştır. Mikrobiyolojik ve histopatolojik özellikleri iyi tanımlanmış olan bu model, tıbbi ve cerrahi tedavi sonuçlarının incelenmesinde başarıyla uygulanmaktadır. Bununla birlikte, insandaki sinüzit patogenezini daha iyi taklit edebilen bir tavşan modeli geliştirebilmek için daha basit ve invaziv olmayan yöntemler araştırılmaktadır. Bu yazıda, tavşan sinüzit modelinin teknik, cerrahi, mikrobiyolojik, histopatolojik, radyolojik özellikleri ve komplikasyonları üzerine sonbilgiler gözden geçirildi.

**Anahtar Sözcükler:** Hastalık modeli, hayvan; maksiller sinüs/patoloji/mikrobiyoloji; burun boşluğu; burun mukozası; tavşan; sinüzit/patoloji/mikrobiyoloji.

Experimental animal models are instrumental to study the pathogenesis of diseases and to examine the results of treatment. The great size and ease of accessibility have made rabbit sinuses popular in the investigation of experimental sinusitis. Microbiologic, histopathologic, and radiologic aspects of this model have been well-described and the effects of medical and surgical treatments on sinusitis have been examined. Ongoing research may provide further data to find more simple and non-invasive methods to induce sinusitis in rabbits that may more closely simulate sinusitis pathogenesis in humans. This article reviews the most recent data on technical, surgical, microbiologic, histopathologic, and radiologic aspects, and complications of sinusitis models in rabbits.

**Key Words:** Disease models, animal; maxillary sinus/pathology/microbiology; nasal cavity; nasal mucosa; rabbits; sinusitis/pathology/microbiology.

Hayvan modelleri, hastalıkların patogenezinin, gelişiminin ve tıbbi ya da cerrahi tedavi sonuçlarının izlenmesinde önemli rol oynar. Sinüzitle ilgili araştırmalar için köpek, tavşan ve fare modelleri geliştirilmiştir. Özellikle tavşan, sinüs boşluklarının gelişmişliği ve cerrahi girişimlere olanak verecek kadar büyük olması nedeniyle, sinüzit geliştirmek ve tedavi sonuçlarını izlemek için oldukça uygun bir hayvandır. Tavşan sinüsleri, literatürde anatomik

bakımdan ve histolojik kesitlerde ayrıntılı olarak tanımlanmıştır.<sup>[1-3]</sup> Burun boşluğu, septum tarafından sağ ve sol olarak ortadan ikiye ayrılır; lateralinde sinüs boşlukları vardır. Burun lateral duvarında anteriordan posteriora doğru sırasıyla, maksilloturbina, nazoturbina ve endoturbina adlı üç büyük anatomik oluşum izlenir.<sup>[3]</sup> Girintili çıkıntılı ve geniş yüzeyli bir yapı olan maksilloturbinanın, havanın ısıtılması ve nemlendirilmesi gibi fonksiyonlarda rol aldığı

◆ Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, <sup>1</sup>Kulak Burun Bogaz Hastalıkları Anabilim Dalı; <sup>2</sup>Patoloji Anabilim Dalı, Denizli.

◆ Dergiye geliş tarihi: 28 Kasım 2002. Düzeltme isteği: 14 Mart 2003. Yayın için kabul tarihi: 23 Mart 2003.

◆ İletişim adresi: Dr. Cüneyt Orhan Kara, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB Anabilim Dalı, Doktorlar Cad., 20100 Denizli. Tel: 0258 - 241 00 37 Faks: 0258 - 241 00 40 e-posta: cokara@pamukkale.edu.tr

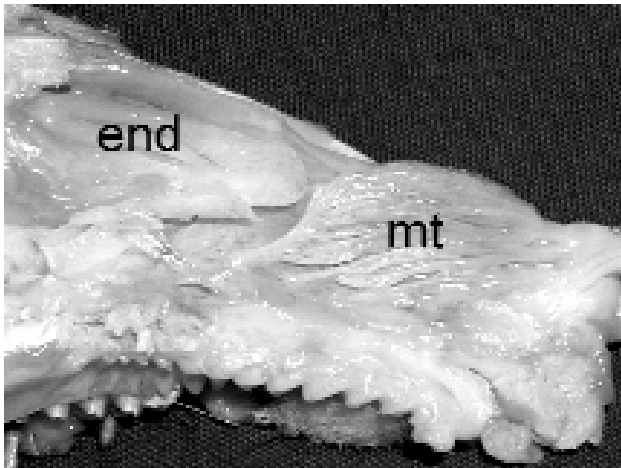
◆ Departments of <sup>1</sup>Otolaryngology and <sup>2</sup>Pathology, Medicine Faculty of Pamukkale University, Denizli, Turkey.

◆ Received: November 28, 2002. Request for revision: March 14, 2003. Accepted for publication: March 23, 2003.

◆ Correspondence: Dr. Cüneyt Orhan Kara, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB Anabilim Dalı, Doktorlar Cad., 20100 Denizli, Turkey. Tel: +90 0258 - 241 00 37 Fax: +90 258 - 241 00 40 e-mail: cokara@pamukkale.edu.tr

düşünülmektedir. Endoturbinanın lateralinde sinüslerin açıldığı, yarık şeklindeki ostium vardır (Şekil 1). Sinüsler birbirlerine açılan birkaç kaviteden oluşur. Deneysel sinüzit oluşturulduğunda sinüslerin hemen hepsi enfekte olduğu için, bu kaviterin ayrı ayrı değerlendirilmesinin pratik önemi yoktur. Sinüs kavitesinde nazolakrimal kanalın yer alması nedeniyle, denek tavşanlarda dakriosistit geliştiği gözlemlenebilir. Literatürde, tavşan ve insanların burun lateral duvarındaki oluşumların ve sinüs boşluklarının benzer şekilde adlandırıldığı görülmektedir.<sup>[2,3]</sup>

Tavşanlarda ilk sinüzit modelini geliştiren Hilding,<sup>[4]</sup> sonuçlarını çeşitli yerleşimlerde yaptığı antrostomiler ile değerlendirmiştir. Maeyama'nın<sup>[5]</sup> çalışmasında ise, yumurta albüminine karşı sensitize edilen tavşanlarda sinüzit geliştirilmiştir. İsveçli bir grup araştırmacı daha yaygın kullanılan tavşan sinüzit modelini tanımlamışlardır.<sup>[6-9]</sup> Bu model, sinüs ostiumunun cerrahi bir girişimle tıkanmasına ve standart bakteri suşunu içeren solüsyonun, enfeksiyonun gelişimi için sinüse yerleştirilmesine dayanır. Sinüs ostiumunun tıkanması için burun sırtından kemik bir pencere açılmaktadır. Bu pencere lateralden açılırsa, sinüs kavitesinin içine doğrudan girilebilir ve sinüs ostiumu buradan görülerek tıkama işlemi gerçekleştirilir. İkinci bir yöntem olarak, burun sırtına medialden pencere açılır; nazal kaviteye doğrudan girilir; endoturbinaya tanınır ve ostium, endoturbinanın lateralinde tıkanabilir. Her iki yöntem de kullanılmakla birlikte, yazarlar sinüs kavitesinin travmatize edilmesini önlemek açısından nazal kaviteden yapılan işlemi önermişlerdir. Tıkama işleminde siyanoakrilat ile pamuk, doku yapıştırıcı (butylcyanoacrylate), kemik



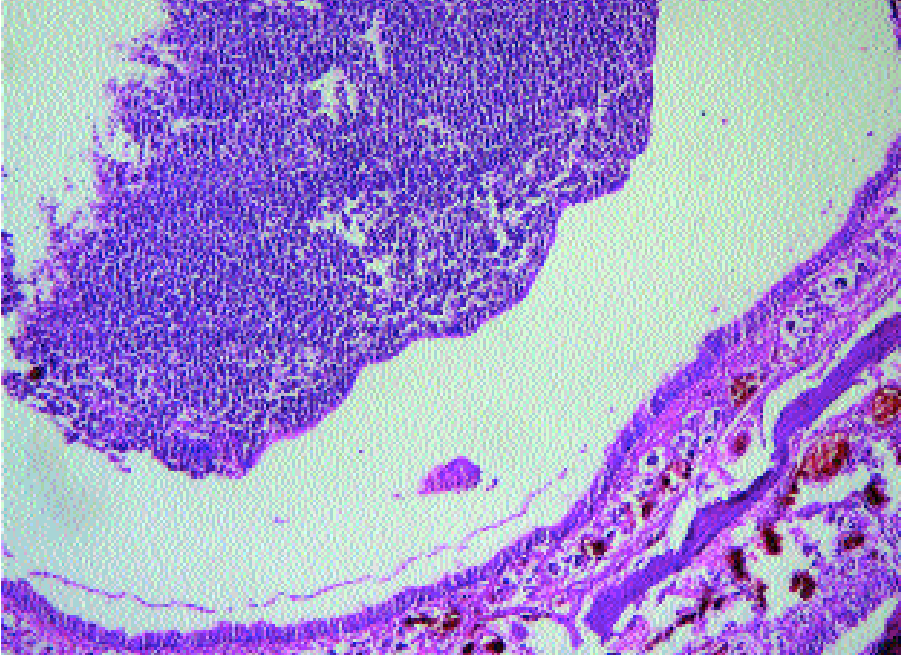
Şekil 1 - Tavşan burun boşluğu lateral duvarı (end: Endoturbinate; mt: Maksilloturbinate).

mumu (bone wax), spongel, Merocel, poliakrilat gibi çeşitli materyaller kullanılmıştır.<sup>[6-11]</sup> Bu işlemler sırasında anatomik oluşumların daha kolay tanınması ve çalışmanın sağlıklı sürmesi için mikroskop veya endoskop kullanımı önerilmiştir.<sup>[3,10]</sup> Günümüzde, deneysel sinüzit araştırmalarında en yaygın kullanılan model budur.

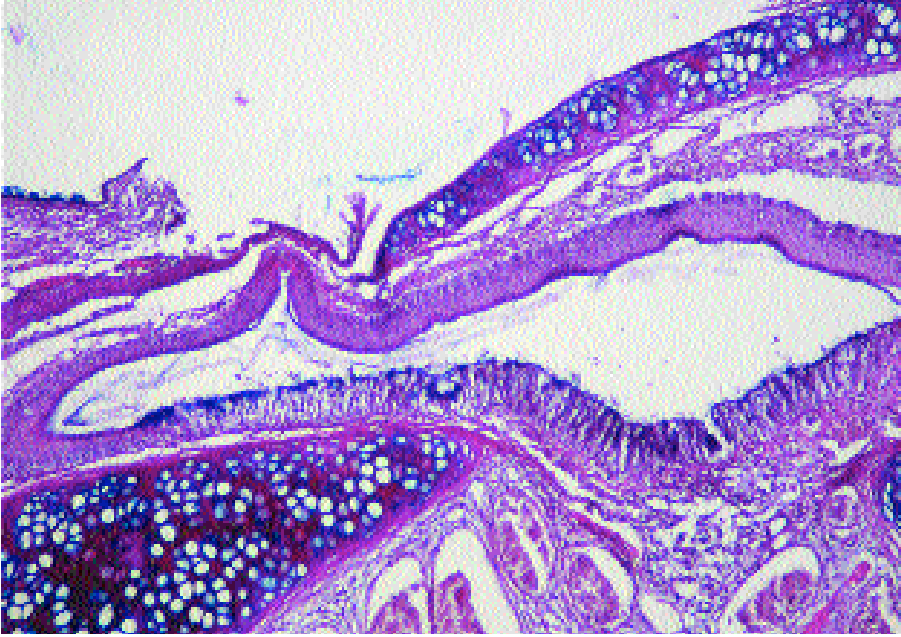
Bu sinüzit modeline yönelik eleştirileri olan Marks'a<sup>[12]</sup> göre, ostiumun tıkanması ve ardından sinüs kavitesine bakteri yüklü bir sıvının verilmesi sonucunda, sinüs kavitesinde sinüzit yerine apse gelişmekte ve yoğun enfeksiyona bağlı olarak kısa zamanda aşırı doku yıkımı oluşmaktadır.<sup>[12]</sup> Bu görüşlerden yola çıkan araştırmacı, alternatif olarak "rinojenik sinüzit" modelini geliştirmiştir.<sup>[12]</sup> Bu yöntemde, burun içine yerleştirilen Merocel parçasına standart bakteri içeren solüsyon emdirilmiş; sinüzit gelişimi, sinüs ostiumlarına herhangi bir cerrahi girişimde bulunulmadan sağlanmış ve önceki araştırmalara benzer histopatolojik bulgular elde edilmiştir.<sup>[13]</sup> Ancak, yazarların bu modeli kullanarak geliştirdiği sinüzit çalışmasında, bakteri eklenmesi bile Merocel yerleştirilmesini izleyen sekizinci günde tüm tavşanlarda sinüzit geliştiği gözlenmiştir.<sup>[14]</sup> Merocel'in standart bakteri içeren solüsyonu emmesi, sinüzit gelişimini sadece hızlandırmaktadır. Ostium, burun boşluğuna yerleştirilen yabancı cismin (Merocel) veya ona bağlı gelişen enfeksiyonun etkisiyle tıkanmakta ve sinüzit gelişmektedir. Merocel üzerine emdirilen bakterilerin sinüs kavitesi içine geçip geçmediğinin çok iyi bilinmemesi, bu modelin bir başka zayıf noktasıdır. Sinüste gelişen enfeksiyonun burun veya sinüsteki fırsatçı bakterilerden mi, yoksa burun içine verilen bakterilerin sinüs içine geçmesinden mi kaynaklandığı açık değildir.<sup>[14]</sup> Halbuki, önceki teknikte bakterilerin doğrudan sinüs kavitesine yerleştirilmesi, bu şüpheli ortadan kaldırmaktadır. Rinojenik sinüzit modelinin en önemli avantajı, sinüs ostiumlarının anatomisinin herhangi bir cerrahi girişimle bozulmamış olmasıdır. Bu modeli standartlaştırmak için yeni araştırmalara ihtiyaç vardır. Kimi araştırmacılar, alternatif bir yöntem olarak Merocel ile nazal blokaj yapmışlar; izleyen günde, sinüslerin anterior duvarını cerrahi olarak açıp standart bakteri içeren solüsyonu, sinüs kavitesi içine doğrudan yerleştirmişlerdir.<sup>[15,16]</sup> Bu yöntemle de, anterior duvarın açılması ile sinüslerin cerrahi girişimden etkileneneği ve Marks'ın eleştirisindeki gibi akut apse benzeri bir tablo ortaya çıkabileceği de göz ardı edilmemelidir.

Ostiumda oluşturulan tıkanıklığın açılması halinde, sinüzitin kendiliğinden düzelişip düzelmeyeceği araştırma konusu olmuştur. Önceki bir çalışmamızda, sinüs ostiumu tıkanığında spongel kullanılmış ve bir aylık izlemde spongelin erimesine rağmen sinüzitte düzelme olmadığı görülmüştür.<sup>[11]</sup> Bu durumun, spongelin lokal enflamasyona ve yapışıklıklara yol açarak ostium anatomisini ve fizyolojisini dönüşümsüz bozmasından kaynaklandığı

düşünülmüştür. Rinojenik sinüzit modeli uyguladığımız bir başka çalışmada, burun içine yerleştirilen Merocel sinüzit gelişiminden sonra çıkarılmasına rağmen, sinüzitte bir ay içinde kendiliğinden iyileşme olmamıştır.<sup>[14]</sup> Bunun nedeni, geliştirilen enfeksiyonların ostium mukozasında dönüşü olmayan değişikliklere yol açması ya da sinüzitin kendiliğinden iyileşmesinin tavşanlarda bir aydan uzun sürmesi olabilir.



Şekil 2 - İntroluminal eksudasyon birikimi ve epitelyal silya kaybı (H-E x 40).



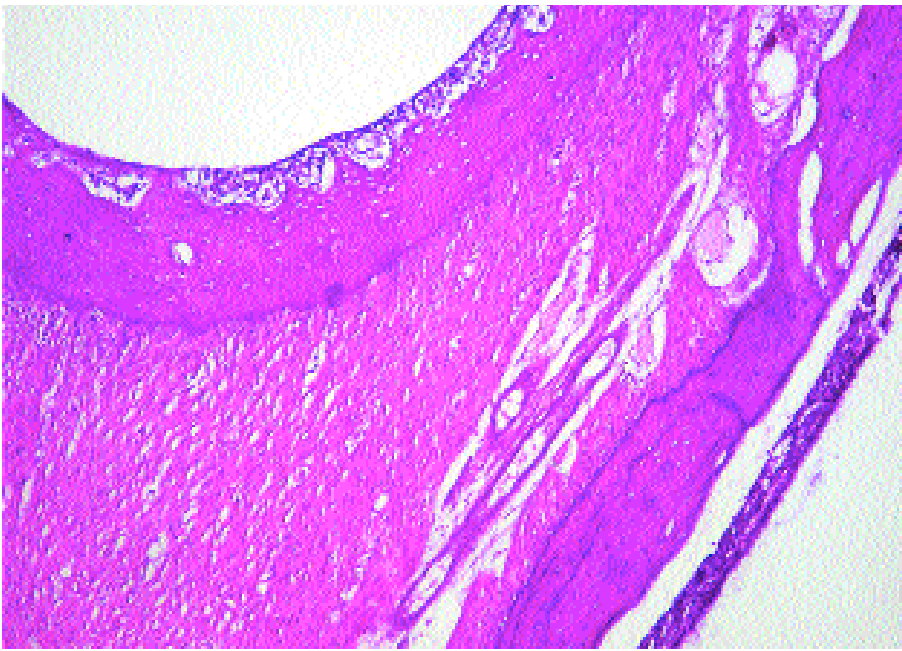
Şekil 3 - Solunum epitelinde izlenen skuamöz metaplazi (H-E x 40).

Tavşanlar, son yıllarda nazal entübasyon veya nazal kateterizasyonun sinüzit gelişimine etkisini inceleyen araştırmalarda da kullanılmıştır.<sup>[17,18]</sup> Çetin ve ark.nın<sup>[17]</sup> çalışmasında burna yerleştirilen kateterin kalınlığı arttıkça, tavşanlarda sinüzit görülme olasılığının yükseldiği bildirilmiştir. Bu çalışma, tavşanlarda burun boşluğuna yerleştirilecek yabancı cisimlerle de sinüzit geliştirilebileceğine iyi bir örnektir.

Tavşanlarda oluşturulan deneysel sinüzit araştırmalarında çeşitli görüntüleme teknikleri de kullanılmıştır. Özür ve ark.<sup>[3]</sup> tavşan sinüslerinin anatomisini bilgisayarlı tomografi (BT) kesitleri ile radyolojik olarak değerlendirmişler ve bu tekniğin deneysel sinüzit araştırmalarında kullanılabileceğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada oluşturulan deneysel sinüzit modelinde, makroskopik olarak ve BT kesitleri aracılığıyla tavşan sinüsleri karşılaştırılmıştır.



Şekil 4 -Kronik enflamasyon zemini - de mukozada polip oluşumu (H-E x 40).



Şekil 5 -Kronik enflamasyona bağlı osteoblastik aktivite artışı ve yeni kemik oluşumu (H-E x 100).

Sonraki yıllarda Kerschner ve ark.<sup>[19]</sup> akut bakteriyel sinüzit oluşturulmuş tavşanlarda BT ve manyetik rezonans görüntüleme sonuçlarını karşılaştırmışlardır. Bu tür görüntüleme tekniklerinin kullanılması, cerrahi girişimlerin sonuçlarının incelenmesinde ve hastalık gelişim mekanizmasının açıklanmasında büyük yarar sağlayabilir.<sup>[11,14,17,20]</sup> Sinüs ostiumunun anatomisi en iyi biçimde, aksiyel kesitlerde BT ile gösterilebilir.<sup>[3]</sup> Koronal kesitler ise özellikle sinüs, burun kavitesi ve sinüzite ait radyolojik bulguları değerlendirmek açısından daha yararlıdır.<sup>[11,17]</sup> Ancak tekniğin yüksek maliyeti, büyük bir dezavantaj olarak yaygın kullanımını güçleştirmektedir. Ayrıca bu görüntüleme tekniklerinin kullanımında standartlaşma eksikliği, konu hakkındaki araştırma gereksinimini artırmaktadır.

### MİKROBİYOLOJİK DEĞERLENDİRME

Tavşan sinüzit modelinde planlanan amaca uygun olarak çeşitli bakteriler kullanılabilir. *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, anaerobik sinüzit geliştirmek için *Bacteriodes fragilis*, gram-negatif bakteriyle sinüzit geliştirmek için *Pseudomonas aeruginosa* en sık kullanılan bakteriler arasında sayılabilir. Bunlar arasında *P. aeruginosa* ve *B. fragilis*'in daha şiddetli histopatolojik değişikliklere yol açtığı bildirilmiştir.<sup>[21,22]</sup> Bir başka deneysel model üzerinde, orta meza kültürlerinin maksiller sinüs içindeki etkenleri yansıtılabildiği gösterilmiştir.<sup>[23]</sup> Tavşanlarda ostium tıkanmadan, sinüs içine sadece *S. aureus* beta toksini verilmesi ile de sinüzit geliştirilebilmiştir.<sup>[24]</sup> Toksinin mukozal siliyer aktiviteyi bozmasının, tavşanlardaki sinüzit gelişiminde rol oynadığı ileri sürülmüştür.<sup>[24]</sup>

### MODELİN TIBBİ TEDAVİLERİN ARAŞTIRILMASINDA KULLANILMASI

Sinüzitin tıbbi ve cerrahi tedavi sonuçları, deneysel tavşan modelinde incelenebilmektedir. Beste ve ark.<sup>[25]</sup> deneysel olarak sinüzit geliştirdikleri bir grup tavşanın sinüs ostiumundaki tıkanıklığı açmışlar; ostiumun açılmasının, mukozal iyileşme üzerinde tek başına uygulanan antibiyoterapiden daha etkin olduğunu göstermişlerdir. Min ve ark.<sup>[26,27]</sup> deney sırasında bloke edilmiş olan ostiumun açılmasının, antibiyoterapi kadar etkin olduğunu belirtmişlerdir. Bir diğer çalışmada, sinüzit geliştirilen tavşanlarda sinüs ostiumları yarı açık hale getirildiği halde, antibiyoterapinin ve lokal tedavilerin normal sinüs

açıklığı olan tavşanlardaki kadar faydalı olmadığı saptanmıştır.<sup>[28]</sup> Sonuç olarak, tavşanlarda sinüs ostiumlarının yeterince açık olmaması veya ostium açıklığının cerrahi ya da farklı mekanizmalarla bozulması, sinüslerin fizyolojisini bozarak kronik bir enflamasyona neden olmaktadır.

Sinüzit tedavisinde antibiyoterapiye sistemik steroid eklenmesinin etkileri de araştırılmıştır.<sup>[29,30]</sup> Sistemik steroid uygulamasının makroskopik düzeyde polip gelişimini geciktirdiği bildirilmiştir.<sup>[30]</sup> Tavşan sinüzit modeli, burun içine lokal uygulanan ilaçların etki ve yan etkilerinin araştırılmasında da yaygın olarak kullanılmaktadır. Lokal kullanılan ilaçlar arasında en çok araştırma konusu olanlar nazal dekonjestanlardır. Nazal dekonjestanların sağlıklı ve sinüzit geliştirilmiş tavşan gruplarında uzun süreli kullanılmasının, mukozanın özelliklerini bozduğu ve silya kaybına neden olduğu gösterilmiştir.<sup>[31,32]</sup> Sinüzitte kısa süreli nazal dekonjestan kullanımının, lokal kan akımını azaltarak mukozanın savunma mekanizmasını bozduğu da belirtilmiştir.<sup>[33]</sup> Otori ve ark.<sup>[34]</sup> tedavide intranasal füsafungin kullanımının, rinit ve sinüzitte faydalı olabileceğini bildirmişlerdir. Son yıllarda yapılan deneysel çalışmalarda sinüs içine uygulanan polilaktik asit polimer yardımıyla lokal olarak uygulanan antibiyotiklerle, sistemik tedaviye göre daha iyi sonuçlara ulaşılmıştır.<sup>[35,36]</sup>

### MODELİN CERRAHİ GİRİŞİMLERİN ARAŞTIRILMASINDA KULLANILMASI

Tavşan sinüzit modeli, sinüs ve burna yönelik yapılan cerrahi araştırmaların sonuçlarının değerlendirilmesinde de yaygın olarak kullanılmıştır. Ostiuma yönelik cerrahi girişimler veya burun lateral duvarında oluşturulan pencerelerin etkileri, üzerinde en çok durulan konulardır. Hilding<sup>[4]</sup> tavşanların burun lateral duvarındaki çeşitli bölgelere yaptığı cerrahi antrostomilerde, ostiuma yaklaşıldıkça ameliyat edilen sinüslerde enfeksiyon gelişme riskinin arttığını belirlemiştir. Sinüzit oluşturulan tavşanlarda, tıkanan ostium bölgesinin açılması ile inferior antrostomi arasında histopatolojik etkiler bakımından bir fark bulunamamıştır.<sup>[37]</sup> Kennedy ve Shaalan,<sup>[38]</sup> bir grup tavşanda antrostominin ve sinüs mukozasının eksizyonunun siliyer klirens etkisini araştırmışlar, sekizinci hafta sonunda hiçbir antrostominin kapanmadığını görmüşler; hatta yapılan girişim nedeniyle enfeksiyon gelişiminin arttığını saptamışlardır. Aynı çalışmada, siliyer

klirensin antrostomilerde her zaman doğal ostium yönünde olduğu ve bu akımın doğal ostiumun genişletildiği tavşanlarda bozulduğu bildirilmiştir.<sup>[38]</sup> Mukozanın radikal eksize edildiği durumda ise, skar dokusu geliştiği ve silier aktivitenin bozulduğu görülmüş; bu nedenle olarak, sağlıklı sinüs mukozasının ve açık sinüs ostiumunun cerrahi girişimlerde olabildiğince travmatize edilmeden korunması gerektiği vurgulanmıştır.<sup>[38]</sup> Min ve ark.<sup>[39]</sup> ışık ve elektron mikroskobisi ile yaptıkları çalışmada, radikal eksizyon sonrasında rejenere olan sinüs mukozasındaki silya yapıların ve bu yapılara ait fonksiyonların bozulduğunu göstermişlerdir. Bir diğer çalışmada, mitomisin C uygulamasının antrostomilerin kapanmasını geciktirdiği, ayrıca mukoza ve siliyer aktiviteyi bozmadığı gösterilmiştir.<sup>[40]</sup>

Forsgren ve ark.<sup>[41]</sup> sinüzit oluşturdukları tavşanların bir grubunda sinüs ostiumunu cerrahi olarak genişletmişler, bir grubunda ise mukozayı eksize etmişlerdir. Antrostominin ve mukozal eksizyonun, sinüs mukozasında sinüzite bağlı gelişen enflamasyon bulgularını azalttığını; ancak doğal ostiuma yapılan genişletme girişimlerinin, sinüzit olsun olmasın, ostium çevresinde kalıcı histopatolojik değişikliklere neden olduğunu göstermişlerdir. Bir başka çalışmada, sağlıklı tavşanların sinüs ostiumları endoskopik olarak posteriora ve antero-inferiora genişletildiğinde, silier klirenste kontrol grubuna göre belirgin azalma olduğu görülmüştür.<sup>[42]</sup> Benzer bir araştırma yapan Perko ve Karin,<sup>[43]</sup> ostiumun sinüzit sonrasında cerrahi olarak genişletilmesinin enfeksiyon bulgularını artırdığını belirtmişlerdir.

## HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

Deneysel sinüzit oluşturulan tavşanlarda erken ve ileri dönemlerde farklı histolojik bulgular izlenmektedir. Kesin bir ayırım yapmak her zaman mümkün olmamakla birlikte, erken evre bulguları ilk iki haftalık dönemde baskındır. Bu bulgular arasında, ilk iki günden itibaren sinüs boşluklarını dolduran polimorf nüveli lökositler, eksudasyon ve intraepitelyal yangısal hücre infiltrasyonu görülebilir (Şekil 2). Sinüs boşluklarındaki eksudasyon, deneysel sinüzit modelinin başarılı olup olmadığını histolojik olarak gösteren en erken bulgulardan biridir. Sık rastlanan diğer histopatolojik bulgular olarak epitel deskuamasyonu, skuamöz metaplazi, goblet hücre hiperplazisi sayılabilir. Akut enflamasyon bulguları olarak polimorf nüveli lökosit infiltrasyonu, ödem ve epitel hasarı ve silya kaybına sık rastlanır. Ortam-

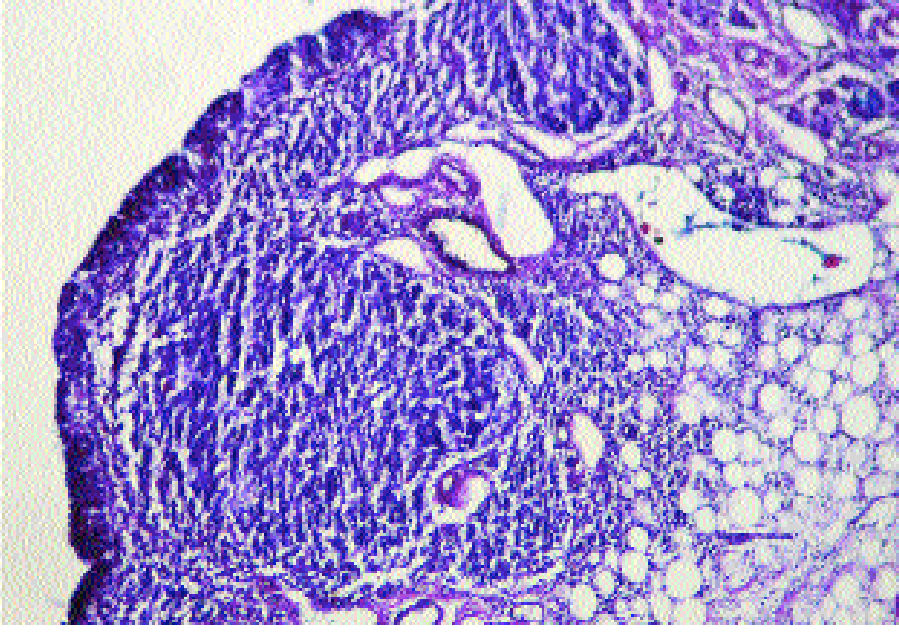
daki mikroorganizmanın tipine bağlı olarak, yangısal hücrelerin komponentlerinde baskın ögeler değişebilmektedir. Örneğin *Bacteriodes* ile enfekte olmuş mukozada çok sayıda plazma hücre infiltrasyonuna rastlanır. Literatürde goblet hücrelerinin sayısal değişiklikleri ve müsin içeriği açısından farklı sonuçlar bildirilmiştir.<sup>[22,44]</sup> Genellikle erken evrede, goblet hücrelerinin arttığı belirlenmiş; ileri dönemde ise bazı çalışmalarda azalma saptanırken, bazılarında savunma sisteminin çalışmasının bir göstergesi olarak goblet hücre sayısında artış görülmüştür. Westrin ve ark.<sup>[22]</sup> goblet hücrelerinde asit müsin sentezinin ileri dönemde azaldığını belirlemişlerdir. Goblet hücrelerinde sekretuar matürasyon geliştiğinde, sülfatlı müsin sekresyonu izlenmektedir. Goblet hücrelerindeki sayısal artışın, var olan silyalı hücrelerin veya sekretuar hücrelerin metaplazisine mi, yoksa mitoz bölünmenin artması sonucunda görülen hiperplaziye mi bağlı olduğu kesin olarak belirlenememiştir.<sup>[45]</sup>

Skuamöz metaplazi ve polip oluşumu, sinüzit oluşturulduktan dört gün sonra görülmeye başlayan histolojik bulgulardır (Şekil 3, 4). Yüzey epitelinde dökülme ve bu alandaki yangısal hücre infiltrasyonunun yol açtığı fibroblast proliferasyonu, granülasyon poliplerinin veya gerçek poliplerin gelişiminde ilk basamağı oluşturur.<sup>[46]</sup> Polip oluşumu ilk beş gün ile bir ay arasında sık izlenir. Bazı çalışmalarda *B. fragilis* ile enfekte sinüzit olgularında polip oluşumuna daha sık rastlanmıştır.<sup>[47]</sup> Polip gelişiminin, pnömokokal sinüzitte daha sık görüldüğü bildirilmiştir.<sup>[46]</sup>

İleri evre histolojik değişiklikler, dört ile sekiz haftalık zaman diliminde görülenler şeklinde sınıflandırılabilir. Bu dönemde subepitelyal bez yapılarında atrofi, lamina propriada fibrozis, mononükleer hücre infiltrasyonu ve osteoblastik aktivite artışına bağlı gelişen yeni kemik oluşumları izlenir. Ayrıca, goblet hücrelerinde değişiklikler ve polimorf nüveli lökosit infiltrasyonu devam eder.

Sık rastlanan bir histolojik bulgu olan osteoblastik aktivite artışı, kemik yapılarında değişikliğe neden olur (Şekil 5).<sup>[10,13,14]</sup> İleri dönemde periosteal reaksiyon olarak başlayan bu durum, sinüslerin yapısının bozulmasına yol açar.

Marks<sup>[13]</sup> mukozal lenfoid foliküllere dikkat çektiği deneysel sinüzit modelinde (Şekil 6), iki taraflı lenfoid foliküllerin tavşan sinüslerinde doğal olarak izlendiğini; ancak bazılarında por veya ince kanallarla yüze-



Şekil 6 - Subepitelyal reaktif lenfoid foliküller (H-E x 40).

yel mukozaya açıldığını bildirmiş; bu durumun ilk immün yanıtta rolü olabileceğini ileri sürmüştür. Tavşanlarda geliştirdiğimiz rinojenik sinüzit modelinde, iki taraflı sinüs mukozasında reaktif lenfoid foliküllere rastlamış; ancak bu lenfoid toplulukları ile yüzey epiteli arasındaki por yapılarını saptayamamıştık.<sup>[14]</sup>

İleri evre bulguları, sinüzit tedavisinde kullanılan çeşitli cerrahi girişimler sonrasında devam edebilir. Histopatolojik bulguların derecesi, enfeksiyon süresine, inoküle edilen mikroorganizmanın virulansına ve ameliyatın tipine bağlı olarak farklılık gösterebilir. Ancak, sinüzit ameliyatlarından sonraki rejenerasyonu araştıran birçok deneysel çalışmada, subepitelyal bez yapılarındaki kayıp ve fibrozis varlığı gibi bulguların devam etmesi, histolojik rejenerasyonun sinüs mukozasında tam olarak sağlanmadığını düşündürmektedir.<sup>[22,46,48,49]</sup>

#### KARŞILAŞILAN DİĞER SORUNLAR VE KOMPLİKASYONLAR

Sinüzitin kendiliğinden gelişmesi, tavşanlarda sinüzit araştırmalarında karşılaşılabilecek bir sorundur. Juan ve ark.<sup>[50]</sup> tavşanlarda kendiliğinden gelişmiş sinüzit oranını %78 olarak saptamışlardır. İyi bakım yapılması ve bulunulan ortamın temiz tutulmasıyla bu risk en aza indirilebilir.

Araştırma raporlarında çoğu zaman ayrıntılı bildirilmemekle birlikte, tavşanda deneysel sinüzit ge-

liştirilmesinin komplikasyonları da bulunmaktadır. Özellikle sinüzit oluşturulmasının ardından alt solunum yolu enfeksiyonları ve buna bağlı ölümlerle karşılaşılabilir.<sup>[51]</sup> Sadece alt solunum yollarında değil, orta kulakta da değişiklik görülmesi, sinüzit ve kulak ilişkisinin incelenmesine yol açmıştır.<sup>[52]</sup> Ayrıca lokal enfeksiyonlara, cilt nekrozlarına, osteomyelit ve menenjit gelişimine de rastlanabilir. Burun tıkanıklığı oluşturulan hayvanlarda aerofajiye ve bunun sonucu gelişen bağırsak nekrozuna da sık rastlanmaktadır.<sup>[53]</sup> Bu tür komplikasyonların, araştırma bütçelerinin darlığı ve ölüm sonrası otopsilerin yapılmaması nedeniyle bildirilemediğini düşünebiliriz. Bu durum, bazı araştırmalarda sadece gözlem olarak belirtilmiştir.<sup>[12]</sup>

#### KAYNAKLAR

1. Kelemen G. The nasal and paranasal cavities of the rabbit in experimental work. Arch Otolaryngol 1955; 61:497-512.
2. Köybaşıoğlu A, İleri F, Beder L, İnal E. Tavşan maksiller sinus anatomisi KBB Baş Boyun Cerrahisi Dergisi 1997;5:41-44.
3. Özüer MZ, Bayramoğlu İ, Kara CO, Akkemik B, Çallı N. Tavşan paranasal sinüslerinin anatomik ve radyolojik incelenmesi. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 1998;4:13-6.
4. Hilding A. Experimental sinus surgery: effects of operative windows on normal sinuses. Ann Otol Rhinol Laryngol 1941;50:379-92.
5. Maeyama T. A study of experimental sinusitis in rabbits. Auris Nasus Larynx 1981;8:87-97.
6. Johansson P, Kumlien J, Carlsoo B, Drettner B, Nord

- CE. Experimental acute sinusitis in rabbits. A bacteriological and histological study. *Acta Otolaryngol* 1988; 105:357-66.
7. Drettner B, Johansson P, Kumlien J. Experimental acute sinusitis in rabbit. A study of mucosal blood flow. *Acta Otolaryngol* 1987;103:432-4.
  8. Kumlien J, Schiratzki H. The vascular arrangement of the sinus mucosa. A study in rabbits. *Acta Otolaryngol* 1985;99:122-32.
  9. Kumlien JA, Schiratzki H, Drettner B. Blood flow in the rabbit maxillary sinus mucosa. Measurement with a diffusible and a non-diffusible tracer. *Acta Otolaryngol* 1985;99:144-53.
  10. Özüer MZ, Çallı N, Bayramoğlu İ, Akkemik B. Tavşanlarda deneysel sinüzitin histopatolojik, mikrobiyolojik ve radyolojik incelenmesi. *KBB Baş Boyun Cerrahisi Dergisi* 1997;5:98-104.
  11. Kara CO, Çetin CB, Çolakoğlu N, Şengül M, Pakdemirli E. Experimentally induced rhinosinusitis in rabbits. *J Otolaryngol* 2002;31:294-8.
  12. Marks SC. Acute sinusitis in the rabbit: a new rhinogenic model. *Laryngoscope* 1997;107(12 Pt 1):1579-85.
  13. Marks SC. Acute sinusitis in the rabbit model: histologic analysis. *Laryngoscope* 1998;108:320-5.
  14. Kara CO, Çetin CB, Çallı N, Şengül M, Topuz B, Pınar HŞ. Tavşanlarda rinojenik sinüzit modelinin radyolojik, histopatolojik ve mikrobiyolojik incelenmesi. 26. Ulusal Türk Otorinolaringoloji ve Baş-Boyun Cerrahisi Kongresi Özet Kitabı; 22-26 Eylül 2001; Antalya, Türkiye. 2001. s. 114.
  15. Döner F, Delibaş N, Doğru H, Sarı I, Yorgancıgil B. Malondialdehyde levels and superoxide dismutase activity in experimental maxillary sinusitis. *Auris Nasus Larynx* 1999;26:287-91.
  16. Ünal M, Öztürk C, Aslan G, Aydın Ö, Görür K. The effect of high single dose parenteral vitamin A in addition to antibiotic therapy on healing of maxillary sinusitis in experimental acute sinusitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2002;65:219-23.
  17. Çetin CB, Kara CO, Çolakoğlu N, Şengül M, Pınar HŞ. Experimental sinusitis in nasally catheterised rabbits. *Rhinology* 2002;40:154-8.
  18. Westergren V, Otori N, Stierna P. Experimental nasal intubation: a study of changes in nasoastral mucosa and bacterial flora. *Laryngoscope* 1999;109(7 Pt 1):1068-73.
  19. Kerschner JE, Cruz MJ, Beste DJ, Donahue KM, Kehl KS. Computed tomography vs. magnetic resonance imaging of acute bacterial sinusitis: a rabbit model. *Am J Otolaryngol* 2000;21:298-305.
  20. Gnoy AR, Gannon PJ, Ganjian E, Fliegelman L, Farber D, Silvers A, et al. A potential role for nasal obstruction in development of acute sinusitis: an infection study in rabbits. *Am J Rhinol* 1998;12:399-404.
  21. Bolger WE, Leonard D, Dick EJ Jr, Stierna P. Gram negative sinusitis: a bacteriologic and histologic study in rabbits. *Am J Rhinol* 1997;11:15-25.
  22. Westrin KM, Norlander T, Stierna P, Carlsoo B, Nord CE. Experimental maxillary sinusitis induced by *Bacteroides fragilis*. A bacteriological and histological study in rabbits. *Acta Otolaryngol* 1992;112:107-14.
  23. Vaidya AM, Chow JM, Stankiewicz JA, Young MR, Mathews HL. Correlation of middle meatal and maxillary sinus cultures in acute maxillary sinusitis. *Am J Rhinol* 1997;11:139-43.
  24. Kim CS, Jeon SY, Min YG, Rhyoo C, Kim JW, Yun JB, et al. Effects of beta-toxin of *Staphylococcus aureus* on ciliary activity of nasal epithelial cells. *Laryngoscope* 2000;110:2085-8.
  25. 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.
  26. Min YG, Lee YM, Lee BJ, Jung HW, Chang SO. The effect of ostial opening on experimental maxillary sinusitis in rabbits. *Rhinology* 1993;31:101-5.
  27. Min YG, Lim HJ, Kim CN, Jang YJ. Comparison of natural ostiotomy and antibiotic therapy in the treatment of acute maxillary sinusitis in rabbits. *Acta Otolaryngol* 1995;115:433-7.
  28. Kutluhan A, Inalkac E, Kiroglu AF, Akpolat N, Kiris M. The relationship between ostial patency and medical treatment in acute maxillary sinusitis: an experimental study. [Article in Turkish] *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg* 2002;9:275-81.
  29. Cable BB, Wassmuth Z, Mann EA, Hommer D, Connely G, Klem C, et al. The effect of corticosteroids in the treatment of experimental sinusitis. *Am J Rhinol* 2000;14:217-22.
  30. Norlander T, Kwon SH, Henriksson G, Westrin KM, Sandstedt K, Stierna P. Effect of systemic pretreatment with betamethasone on the bacterial flora, inflammatory response, and polyp formation in experimentally infected rabbit maxillary sinus mucosa. *Laryngoscope* 1998;108:411-7.
  31. Min YG, Kim HS, Suh SH, Jeon SY, Son YI, Yoon S. Paranasal sinusitis after long-term use of topical nasal decongestants. *Acta Otolaryngol* 1996;116:465-71.
  32. Suh SH, Chon KM, Min YG, Jeong CH, Hong SH. Effects of topical nasal decongestants on histology of nasal respiratory mucosa in rabbits. *Acta Otolaryngol* 1995;115:664-71.
  33. Bende M, Fukami M, Arfors KE, Mark J, Stierna P, Intaglietta M. Effect of oxymetazoline nose drops on acute sinusitis in the rabbit. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1996;105:222-5.
  34. Otori N, Paydas G, Stierna P, Westrin KM. The anti-inflammatory effect of fusafungine during experimentally induced rhinosinusitis in the rabbit. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1998;255:195-201.
  35. Min YG, Kim YK, Jeong SY. Application of polylactic acid polymer in the treatment of acute maxillary sinusitis in rabbits. *Acta Otolaryngol* 1995;115:548-52.
  36. Min YG, Kim YK, Choi YS, Shin JS, Juhn SK. Mucociliary activity and histopathology of sinus mucosa in experimental maxillary sinusitis: a comparison of systemic administration of antibiotic and antibiotic delivery by polylactic acid polymer. *Laryngoscope* 1995;105(8 Pt 1):835-42.
  37. Benninger MS, Kaczor J, Stone C. Natural ostiotomy vs. inferior antrostomy in the management of sinusitis: an animal model. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1993; 109:1034-42.
  38. Kennedy DW, Shaalan H. Reevaluation of maxillary sinus surgery: experimental study in rabbits. *Ann Otol*



- Rhinol Laryngol 1989;98:901-6.
39. Min YG, Kim IT, Park SH. Mucociliary activity and ultrastructural abnormalities of regenerated sinus mucosa in rabbits. *Laryngoscope* 1994;104:1482-6.
40. Ingrams DR, Volk MS, Biesman BS, Pankratov MM, Shapshay SM. Sinus surgery: does mitomycin C reduce stenosis? *Laryngoscope* 1998;108:883-6.
41. Forsgren K, Westrin KM, Fukami M, Stierna P. Effects of surgery on mucosal pathologic changes following experimental sinusitis in rabbit. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1998;107:155-63.
42. Ercan I, Ozbek C, Kurtaran H, Arikan OK, Aydin M, Ozdem C. Examination of the effect of endoscopic sinus surgery on the mucociliary clearance by means of scintigraphy: a rabbit model. [Article in Turkish] *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg* 2001;8:275-80.
43. Perko D, Karin RR. Nasoantral windows: an experimental study in rabbits. *Laryngoscope* 1992;102:320-6.
44. Tos M, Mogensen C. Mucus production in chronic maxillary sinusitis. A quantitative histopathological study. *Acta Otolaryngol* 1984;97:151-9.
45. Norlander T, Shimizu T, Larsen P, Westrin KM, Hultenby K, Carlsoo B, et al. Early stages in the development of goblet cells in the paranasal sinuses: a multimethodological study in the rabbit. *Acta Otolaryngol* 1998;118:114-23.
46. Norlander T, Fukami M, Westrin KM, Stierna P, Carlsoo B. Formation of mucosal polyps in the nasal and maxillary sinus cavities by infection. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1993;109(3 Pt 1):522-9.
47. Norlander T, Forsgren K, Kumlien J, Stierna P, Carlsoo B. Cellular regeneration and recovery of the maxillary sinus mucosa. An experimental study in rabbits. *Acta Otolaryngol Suppl* 1992;492:33-7.
48. Özüer MZ, Demirkan N, Bayramoglu İ, Akkemik B. Tavşanlarda maksiller sinüs rejenerasyonu. In: Korkut N, editör. 25. Ulusal Türk ORL ve Baş-Boyun Cerrahisi Kongre kitabı; 18-22 Eylül 1999; İzmir, Türkiye. İstanbul: TKBBV; 2002. s. 191-4.
49. Melgarejo-Moreno PJ, Ribera-Cortada I, Hellin-Meseguer D. Submucosal glands after maxillary sinus surgery. An experimental study in rabbits. *J Laryngol Otol* 1996;110:644-8.
50. Juan KH, Peng CF, Lin HJ. Bacteriology of maxillary sinuses in rabbits. *Gaoxiong Yi Xue Ke Xue Za Zhi* 1995; 11:552-6.
51. Berglof A, Norlander T, Feinstein R, Otori N, Stierna P, Sandstedt K. Association of bronchopneumonia with sinusitis due to *Bordetella bronchiseptica* in an experimental rabbit model. *Am J Rhinol* 2000;14: 125-30.
52. 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.
53. Nakajima K, Ohi G. Aerophagia induced by the nasal obstruction on experimental animals. *Jikken Dobutsu* 1977;26:149-59.