

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**DENEYSEL NAZAL MUKOZAL FLEPLERDE HİSTOPATOLOJİK
DEĞİŞİKLİKLERİN VE MUKOSİLER AKTİVİTENİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Altay ATEŞPARE

**Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı
Uzmanlık Tezi**

2003

**T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**DENEYSEL NAZAL MUKOZAL FLEPLERDE HİSTOPATOLOJİK
DEĞİŞİKLİKLERİN VE MUKOSİLER AKTİVİTENİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Altay ATEŞPARE

**Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı
Uzmanlık Tezi**

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Emre ÜSTÜNDAĞ

Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Ahmet ALMAÇ

2003

Etik Kurul Onayı: 09.07.2003-AEK 451/7

İÇİNDEKİLER	Sayfa
Amaç ve Kapsam	1
Genel Bilgiler	3
• Nazal mukoza histopatolojisi	3
• Mukosilier Aktiviteyi Etkileyen Faktörler	5
• Mukosilier Fonksiyonu Değerlendirme Yöntemleri	7
Gereç ve Yöntem	9
Bulgular	15
Tartışma	28
Sonuçlar ve Öneriler	33
Özet	34
Abstract	36
Kaynaklar	38

ŞEKİLLER

Sayfa

Şekil 1.	: Mukus tabakası	4
Şekil 2.	: Siliaların ultrastrüktürel yapısı	5
Şekil 3.	: Cerrahi hazırlık aşaması	10
Şekil 4.	: Cerrahi insizyon	11
Şekil 5.	: Nazal septumun görünümü	11
Şekil 6.	: Her iki tarafta hazırlanan rotasyon fleplerinin görünümü	12
Şekil 7.	: Septal kıkırdaktan yapılan vertikal eksizyon sonrası görünüm	12
Şekil 8.	: Rotasyon flepleri suture edildikten sonraki görünüm	13
Şekil 9.	: Operasyon sonrası görünüm	13
Şekil 10.	: Deney gruplarında mukosilier transport yönü	16
Şekil 11.	: Deney gruplarında mukosilier transport yönü	16
Şekil 12.	: Her üç grubun mukosilier transport zamanı değerlerinin karşılaştırması	18
Şekil 13.	: Kontrol grubuna ait doku örneklerinin ışık mikroskopik görüntüleri	19,20
Şekil 14.	: İkinci gruba ait doku örneklerinin ışık mikroskopik görüntüleri	21,22
Şekil 15.	: Üçüncü gruba ait doku örneklerinin ışık mikroskopik görüntüleri	22,23
Şekil 16.	: Kontrol grubuna ait doku örneklerinin elektron mikroskopik görüntüleri	24,25
Şekil 17.	: İkinci gruba ait doku örneklerinin elektron mikroskopik görüntüleri	25,26
Şekil 18.	: Üçüncü gruba ait doku örneklerinin elektron mikroskopik görüntüleri	27

TABLULAR**Sayfa**

Tablo I.	Mukosilier fonksiyonu etkileyen faktörler	6
Tablo II.	Kontrol ve deney gruplarında mukosilier transport zamanı ölçümleri	17
Tablo III.	Kontrol ve deney gruplarında mukosilier transport zamanı aralığı ve ortalama değerler	17

ÖNSÖZ

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim süresince, yetişmemde katkıları gördüğüm Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ahmet Almaç, öğretim üyeleri Prof. Dr. Haluk Özkarakaş, Doç. Dr. Ömer Aydın, Doç. Dr. Emre Üstündağ, Doç. Dr. Gürkan Keskin'e ve her zaman desteklerini gördüğüm tüm asistan arkadaşlarıma şükran borçluyum.

Tez çalışmam sırasında, başta tez danışmanım Doç. Dr. Emre Üstündağ olmak üzere histopatolojik incelemelerde büyük yardımları gördüğüm Prof. Dr. Hakkı Dalçık ve Prof. Dr. Tangül Şan'a, istatistiksel analiz konusundaki yardımlarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Nilay Etiler'e ve deneysel çalışmada ihtiyaç duyduğumuz mekan ve imkanları sağlayan Kocaeli Üniversitesi Deneysel Araştırma Laboratuvarı sorumlusu Prof. Dr. Tijen Utkan'a teşekkürlerimi sunarım.

Amaç ve Kapsam

Üst solunum yolu, nazal ve paranasal kavite cerrahisinde rekonstruktif amaçlı olarak mukozal flepler ve greftler sık kullanılmaktadır. Özellikle septum cerrahisinde, septal perforasyonların kapatılmasında, kanser cerrahisinde doku defektlerinin onarımında, BOS kaçağı onarımında rotasyon flepleri ve serbest greftler tercih edilen rekonstruktif yöntem olmaktadır^(1,2,3,4,5,6,7,8,9,10). Nazal kavitede yapılan cerrahi girişimlerde dinamik mukozanın maksimum düzeyde korunması ve nazal fizyolojik fonksiyonların en kısa sürede yeniden kazandırılması en önde gelen amaçtır. Nazal fizyolojide oluşacak kalıcı bozukluk solunum sisteminde sorunlara, hasta memnuniyetsizliğine ve tedavi başarısızlığına neden olacaktır.

Nazal mukosilier aktivite, nazal fizyolojinin en önemli ögesi ve üst ve alt solunum yollarının dış etkenlere karşı korunmasında en önemli savunma mekanizmasıdır. Mukosilier aktivite silia sayısına, siliaların ultrastrüktürel yapısına ve hareketlerindeki koordinasyona, perisilier sıvı ve mukusun kalite ve kantitesine bağlıdır⁽¹¹⁾.

Nazal mukozadan günde 600-1800 cm³ mukus salgılanır. Mukus üzerinde tutulan mikroorganizma ve yabancı partiküller mukosilier transport mekanizması ile nazofarenkse taşınır⁽¹²⁾.

Nazal kavitede silier aktivite mukusu posteriora doğru yönlendirir ve mukus akımı belirli bir yol izler. Paranasal sinüslerde ise bu akım doğal ostium ve bu yolla nazal kaviteye doğrudur.

Mukosilier aktiviteyi olumlu ve olumsuz yönde etkileyen faktörler üzerinde pek çok çalışmalar yapılmıştır. Nazal cerrahi ve mukosilier fonksiyon ilişkisine yönelik bazı raporlar da bulunmaktadır. Nazal mukozal rotasyon flepleri sonrası gelişen histopatolojik değişiklikler ve nazal fizyolojide oluşan değişimler konusunda yapılan çalışmalar sınırlıdır. Mukosilier aktivite silia hareketleri ile mukusun posteriora veya nazofarenkse doğru atılmasını sağlamaktadır. Rotasyon flebi ile yöu değişen mukozada mukosilier aktivitenin nasıl etkilendiği henüz açıklık kazanmamış bir konudur. Rotasyon fleplerinde oluşacak histopatolojik değişiklikler ve mukosilier aktivitede meydana gelecek değişimlerle ilgili olarak yapılan bu çalışmanın amacı konu üzerindeki bilgilerimize katkı sağlamaktır. Çalışma kapsamında tavşan

modelinde önce nazal septumda 180 derece rotasyonla flepler oluşturulmuş, daha sonraki aşamada flep mukozasında oluşan histopatolojik değişimler, mukosilier transport süresi ve yönü konusunda elde edilen bulgular değerlendirilmiştir.

GENEL BİLGİLER

2.1 Nazal mukoza histopatolojisi

Burun boşluğu ve sinüslerin yüzeyi psödostratifiye silialı kolumnar epitelle örtülüdür⁽¹³⁾. Epitel, bazal membran üzerine oturmuş bazal hücreler, kolumnar hücreler ve goblet hücrelerinden oluşur. Kolumnar hücrelerin yüzeyinde mikrovilluslar ve silyumlar mevcuttur⁽¹⁴⁾. Goblet hücrelerinin üzerinde de mikrovilluslar bulunur. Mukus granülleri bir araya gelip toplandıkça ve yavaşça hücre yüzeyine yaklaştıkça mikrovilluslar kaybolur. Mukus kitlesi hücre yüzeyinde kabarıklık yapar, hücre yüzeyi açılır ve mukus granülü dışarıya atılır⁽¹⁵⁾. Hücre yüzeyi eski durumuna gelir ve aynı siklus tekrar başlar. Goblet hücreleri daha çok burun boşluğunda yerleşmiştir. Sinüsler içinde en yoğun bulunduğu yer anterior etmoid hücrelerdir. Bazal membranın altında, submukozada seromüsinöz yapıda müköz bezler yer alır. Bu bezler en çok septum ve konkalar üzerinde, özellikle de koana yakınında mevcuttur. Sinüslerin içinde yok denecek kadar azdır ve ostium çevresinde bulunurlar⁽¹⁶⁾.

Burun ve sinüslerdeki goblet hücreleri ve serömüköz bezlerin salgıları ile epitel üzerinde iki tabakalı müköz örtü oluşur. Bu müköz örtü ile silialı epitel birlikte mukosilier sistemi oluştururlar. Müköz örtünün üst tabakası visköz, elastik ve koyu kıvamlı olup silyumların üzerinde yerleşir. Jel tabakası olarak adlandırılan bu kısım inspirasyon esnasında buruna giren partikülleri tutar. Altındaki tabaka ise jel tabakası ile epitel hücrelerinin arasını dolduran, silyumların içinde bulunduğu ve hareket edebildiği seröz, az kıvamlı bir tabaka olup sol tabakası olarak bilinir (Şekil 1).

Mukosilier transport (MT) nazal kavitede belirli bir yol izler. Paranasal sinüslerde bu yön ostiuma doğrudur. Septum ve lateral nazal duvarda ise yön posteriora doğrudur. Septumda partiküller posteriora ve tabana doğru gider. Alt konkada ise medial duvardan alt meaya geçtikten sonra posteriora ilerler. Transport yolunun önünde septum deviasyonu gibi bir engel ya da skuamöz metaplazi olduğunda MT bu engelin çevresindeki normal mukoza yoluyla devam eder⁽¹⁷⁾.

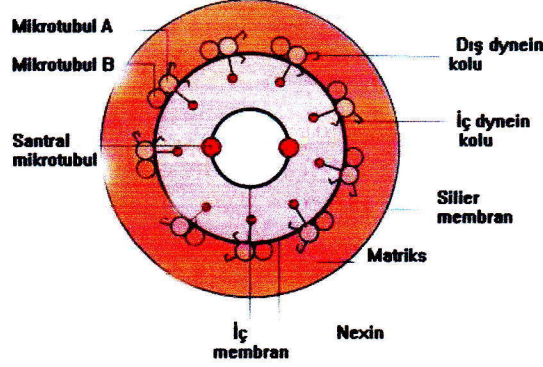


Şekil 1: Mukus tabakası (Stammberger, Functional Endoscopic Sinus Surgery, 1991, sayfa 19' dan alınmıştır.)

Mukus %96 oranında su ve %3-4 glikoproteinden oluşur. Her gün yaklaşık olarak 600 ile 1800 cm³ mukus salgılanır. İki mikron üzerindeki partiküller bu örtü tarafından tutulurlar. Mukus içinde mast hücreleri, polimorfonükleer lökositler, eosinofiller ve esas olarak goblet hücreleri tarafından salgılanan immunolojik olarak aktif maddeler bulunur⁽¹⁶⁾.

Silyumlar epitel hücrelerinin boşluğa bakan yüzünden çıkan, mikrotübüllerden oluşan, ince uzun organellerdir. Her silia ortada bir çift ve bunu çevreleyen 9 çift mikrotubulden oluşur (Şekil 2). Çevrede yerleşmiş her bir çift mikrotubul komplet bir A ve inkomplet B mikrotubulusundan oluşur. Her periferik mikrotubul çifti neksin linki denilen yapılarla diğer mikrotubüllerle ilişki halindedir. A mikrotubulünde dış ve iç dynein kolları vardır. Bunlar ATPase içerir ve silier aktivite için gerekli enerjinin sağlanmasında rol oynarlar^(15,18,19,20). Hücre yüzeyindeki sayıları 50-300 arasında değişir^(21,22,23). Silyum hareketleri için enerji silyum tabanında yerleşen mitokondrilerdeki adenozin trifosfatlardan sağlanır. Silyumlar kişiden kişiye farklılıklar gösterir ve saniyede 8-20 vuruş sayısına sahiptir. Her vurumun ilk hareketi ileriye doğru itici bir harekettir. Bu hareket esnasında

silyum uçları üstteki koyu kıvrımlı jel tabakasını ileriye doğru taşırlar. Daha sonra alttaki seröz yapıdaki sol tabakasının içinden kıvrılarak tekrar ilk durumlarına geri dönerler. Silier hareket aktif, senkronize ve metakronize bir harekettir⁽¹⁶⁾.



Şekil 2: Siliaların ultrastrüktürel yapısı (Strutz ve Mann: Praxis der HNO, 2001, sayfa 365'den alınmıştır.)

Silyum fonksiyonlarının normal olması için uygun şartların oluşması lazımdır. Bunlar arasında nem, ısı, ozmotik basınç ve pH sayılabilir. Silyumlar en iyi %85 nemlilik oranında çalışırlar. Etkin silier aktivite için solunan havanın nazofarinksteki ısısı 33°C olmalıdır. 18°C altında ve 40°C üzerinde silier aktivite yavaşlar, 7°C altında ve 45°C üzerinde durur^(14,17). Silier aktivite için en uygun pH 7-8 arasındadır.

2.2 Mukosilier Aktiviteyi Etkileyen Faktörler

MT solunum sisteminin dış etkenlere karşı korunmasında ilk defans hattını oluşturmaktadır. MT ile ilgili çalışmaların ışığında bu fonksiyonu azaltan, arttıran ve değişikliğe neden olmadığı düşünülen faktörler Tablo I'de verilmiştir.

Tablo I. Mukosilier fonksiyonu etkileyen faktörler

	Arttırır	Azaltır	Değiştirmez
Fizyolojik faktörler			
• Yaş			+
• Hipoksi		+	
• Dehidratasyon		+	
• pH değişiklikleri		+	
Çevresel faktörler			
• nem oranında azalma		+	
• sigara dumam		+	
• hava ısısı		+	
Hastalıklar			
• Primer silier diskineziler		+	
• Kistik fibrozis		+	
• Septum deviasyonu		+	
• Yabancı cisim		+	
• Nazal polipozis		+	
• Rinitler		+	
İlaçlar			
• Ksilometazolin			+
• Oksimetazolin	+		
• Efedrin			+
• Fenilefrin	+		
• β-bloker		+	
• β-mimetik	+		
• Hipotonik, hipertonic sıvılar		+	
• İzotonik NaCl			+
• Ringer laktat	+		
• Flutikason ve mometazon furoat		+	
• Triamsinolon asetomid ve budesonid			+
• Topik antibiyotikler		+	
• NO	+		

2.3 Mukosilier Fonksiyonu Değerlendirme Yöntemleri

Mukosilier vuru frekansının ölçümü 1844'te stroboskop ile yapılan çalışma ile başlamıştır. Bu çalışmada frekans 6-20 Hz olarak saptanmıştır. Böyle geniş bir aralıkta bulunduğu sonuç hücre grupları arasında faz farkı ve metakron hareketlerden kaynaklanmaktadır ve bu nedenle de güvenli bir metod olmadığı görülmektedir. Aynı doku örneklerinde bile hücreler arasında silier vuru frekansının farklı olması nedeniyle araştırmacılar rastgele seçilen bölgelerde ölçüm yapmayı düşünmüşlerdir. Yine diurnal ritim de silier vuru frekansının ölçülmesini etkileyebilir⁽²⁴⁾.

Silier vuru frekansının ölçülmesinde günümüzde de pek çok çalışmada uygulanan fotoelektrik metod ilk kez 1962 yılında tanımlanmıştır. Faz kontrast mikroskop ya da invert mikroskobun kullanıldığı bu yöntemde vuru sırasında siliarda oluşan ışık yansımaları fotodedektör tarafından yakalanmakta, amplifiye edilip dijitalize edilmektedir. Bilgisayar ortamına aktarılan veriler Fast Fourier Transform programı ile değerlendirilip silier vuru frekansı saptanmaktadır. Bu yöntem in vitro olarak uygulanabilir. Bu amaçla alınan mukoza veya mukoza sürüntüsü özel ortamlarda canlılığını kaybetmeyecek şekilde hazırlanır^(11,17,25,26).

Mukosilier aktivitenin in vivo olarak ölçülmesinde kullanılan yöntemlerin başında ise sakkarin klirens testi gelmektedir. Bu test 1974 yılında uygulanmıştır ve günümüzde de halen kullanılmaktadır^(17,27). Nazal mukozada alt konkanın ön kenarının bir cm posterioruna koyulan bir cm çapındaki sakkarin granülü burada bir dakika içinde erimekte ve silier akım ile nazofarenkse taşınmaktadır. Hastanın sakkarin tadım aldığı ana kadar geçen süre mukosilier transport zamanı olarak adlandırılır. Hasta test sırasında oturur pozisyonudadır, normal solunum yapar, burnunu çekmemeli ve hapşırılmamalıdır. Bu test mukosilier transport bozukluğu düşünülen hastalarda ilk basamakta kullanılabilir basit, ucuz bir testtir. Yirmi dakikanın altındaki değerler normaldir^(17,27,28). Eğer ölçülen süre 20-40 dakika arasındaysa medikal tedavi uygulanıp test tekrar edilir. Yine uzun bulunursa ileri tekniklere geçilir. İlk ölçümde süre 40 dakika üzerinde ise o zaman biopsi alınıp silier vuru frekansı, ultrastrüktürel yapı ve silier oryantasyon incelenir⁽¹⁷⁾.

Sakkarin klirens zamanı ölçümü her ne kadar basit ve ucuz bir yöntem olsa da, yanlış pozitiflik oranlarının yüksek olması nedeniyle elde edilen sonuçlar daha

objektif yöntemlerle birlikte değerlendirilmelidir^(28,29). Bu amaçla günümüzde sakkarin testi bir diğer invivo ölçüm yöntemi olan gamma sintigrafi ile karşılaştırılmaktadır⁽²⁸⁾. Bu yöntemde Tc-99m veya I¹¹¹ ile işaretlenmiş protein partikülleri kullanılmaktadır. Partikül tabana veya inferior konkanın ön ucunun biraz posterioruna konulur. Hasta supin pozisyonundadır ve lateral olarak gama kamera yerleştirilir. Hasta burun yoluyla normal solunum yapar, eğer hapşırırsa test bir süre sonra tekrar edilmek üzere sonlandırılır. Kamera ile 20 saniyelik aralarla 30 dakika boyunca görüntüler alınır. Böylece belli bir mesafeyi ne kadar sürede gittiği saptanarak transport zamanı mm/dakika olarak hesaplanır^(28,30). Bu yöntemle mukosilier transport zamanı (MTZ) normal bireylerde 7.9-12.5 mm/dakika olarak saptanmıştır⁽³¹⁾. Bu yöntem in vivo olarak MTZ'nin saptanmasında en güvenilir yöntem olarak kabul edilmektedir.

MT'un karbon partikülü ile ölçülmesi in vivo yada in vitro olarak kullanılabilen basit, ucuz, güvenilir ve objektif bir yöntemdir^(32,33). Erimeyen bir partikül olmasından dolayı karbon partikülü ile ölçümlerde MTZ'nin sakkarin testine göre daha kısa olduğu saptanmıştır⁽¹²⁾. Karbon tozunun toksik bir materyel olmadığı da bildirilmektedir⁽³⁴⁾.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Şubat-Haziran 2003 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Deneysel Tıp Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir. Elektron mikroskopik inceleme Marmara Üniversitesi Histoloji Anabilim Dalında, histolojik inceleme Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalında yürütülmüş ve istatistiksel analiz Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı tarafından yapılmıştır.

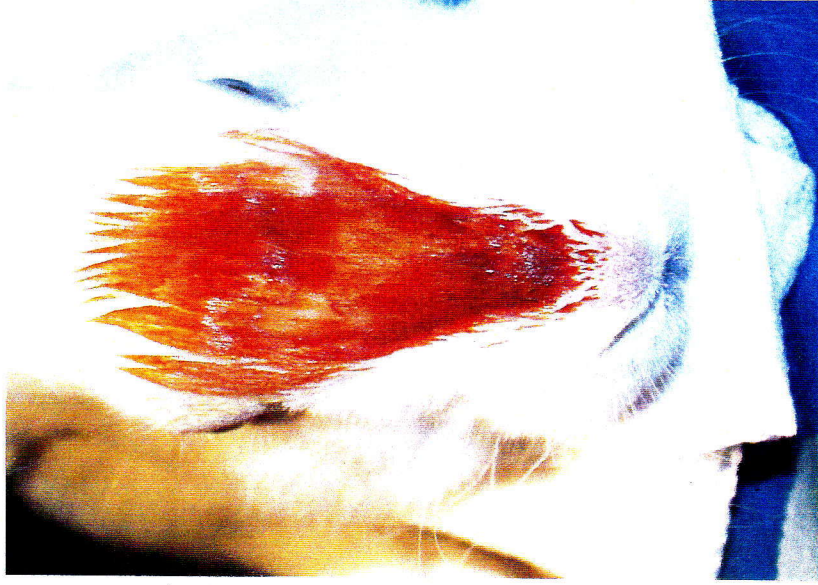
3.1 Deneysel Çalışma Planı

Çalışma 27 adet, 2.5-3.0 aylık ve ağırlıkları 2-3 kg arasında değişen Yeni Zelanda cinsi tavşanlar ile yapıldı. Tavşanlar üç gruba ayrıldı. Beş tavşan kontrol gurubunu oluşturdu (Grup I). Yirmi iki tavşanda nazal mukozal rotasyon flebi oluşturuldu. Bunların 11 tanesi 7 gün sonra (Grup II) ve diğer 11'i ise 30 gün sonra (GrupIII) tekrar opere edildi. Rotasyon flebinde mukosilier akımın yönü ve hızı belirlendikten sonra bu bölgeden mukoza örnekleri alındı. Histopatolojik inceleme yapıldı. Elde edilen bulgular kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

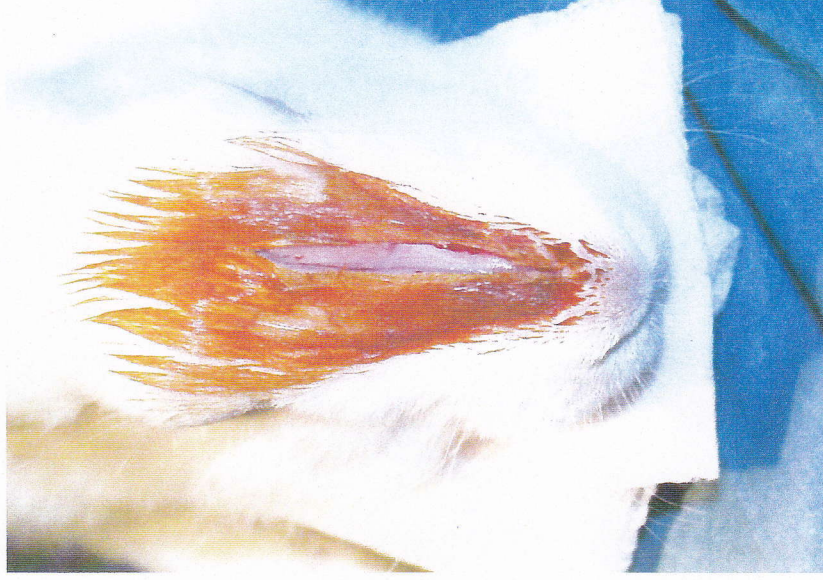
3.2 Cerrahi Yöntem

Tavşanlarda genel anestezi için ketamin hidroklorid (Ketalar®) 50 mg/kg ve xylazaline hydrochlorid (Rompun®) 5 mg/kg kombinasyonu intramuskuler olarak yapıldı. Bu kombinasyon solunum depresyonu yapmadan yaklaşık olarak 30-40 dakika süren entübasyonsuz genel anestezi sağladı. Anesteziyi takiben burun üzerindeki tüyler traşlanıp cilt povidon-iodin (Betadin®) ile temizlendi (Şekil 3). Steril örtü ile operasyon sahası hazırlandı. Lokal olarak %2'lik lidokain-adrenalin (Jetokain®) solüsyonundan 2 cc cilt altına infiltre edildi. Burun üzerine vertikal bir insizyon yapıp cilt-cilt altı geçildi (Şekil 4). Nazal tavanı oluşturan kemik lamel osteotom yardımı ile açılıp posteriora doğru devrildi ve nazal septum ortaya koyuldu (Şekil 5). Mukoperikondrium iki tarafta da eleve edildi. Solda septumun ön ucunun 1 cm posteriorundan mukozaya vertikal bir insizyon yapıldı ve sonra posteriora doğru

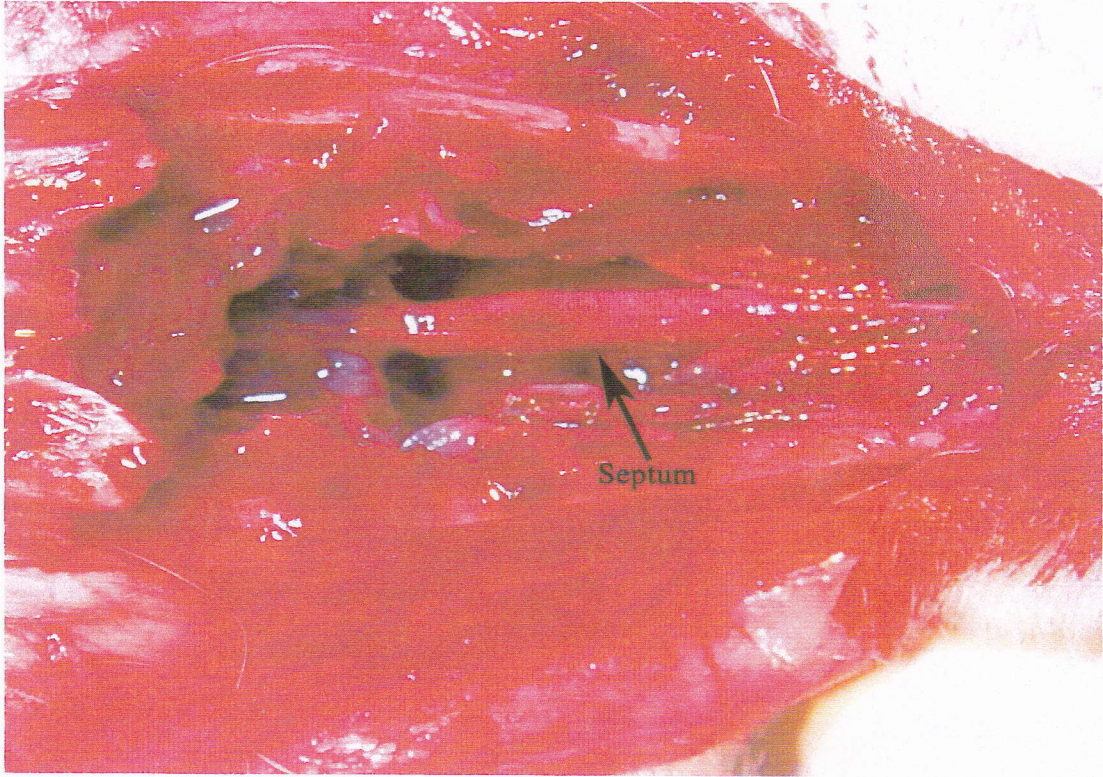
devam eden insizyonla birleştirilip flep oluşturuldu. Aynı işlem sağ taraf mukozasına da uygulandı (Şekil 6). Daha sonra septal kartilajın orta kısmında 2 mm'lik bir kısmı vertikal olarak kesilip çıkartıldı (Şekil 7). Sağ taraftaki mukozal flep bu açıklıktan karşı tarafa doğru döndürüldü. Sol tarafta oluşturulan mukozal flep de aynı şekilde alttan karşı tarafa döndürüldü ve flepler mukozaya 5/0 vicryl ile suture edildi (Şekil 8). Nazal mukoza ringer laktat solüsyonu ile yıkayıp aspirasyon yapıldı. Kaldırılan kemik lamel tekrar yatırıldı, cilt 4/0 ipek suturlarla kapatıldı (Şekil 9). İnsizyon yeri povidon-iodin (Betadin®) ile temizlendi ve üzerine Opside® uygulandı. Profilaktik amaçlı olarak tek doz cefazolin sodium intramuskuler olarak 50 mg/kg dozunda yapıldı.



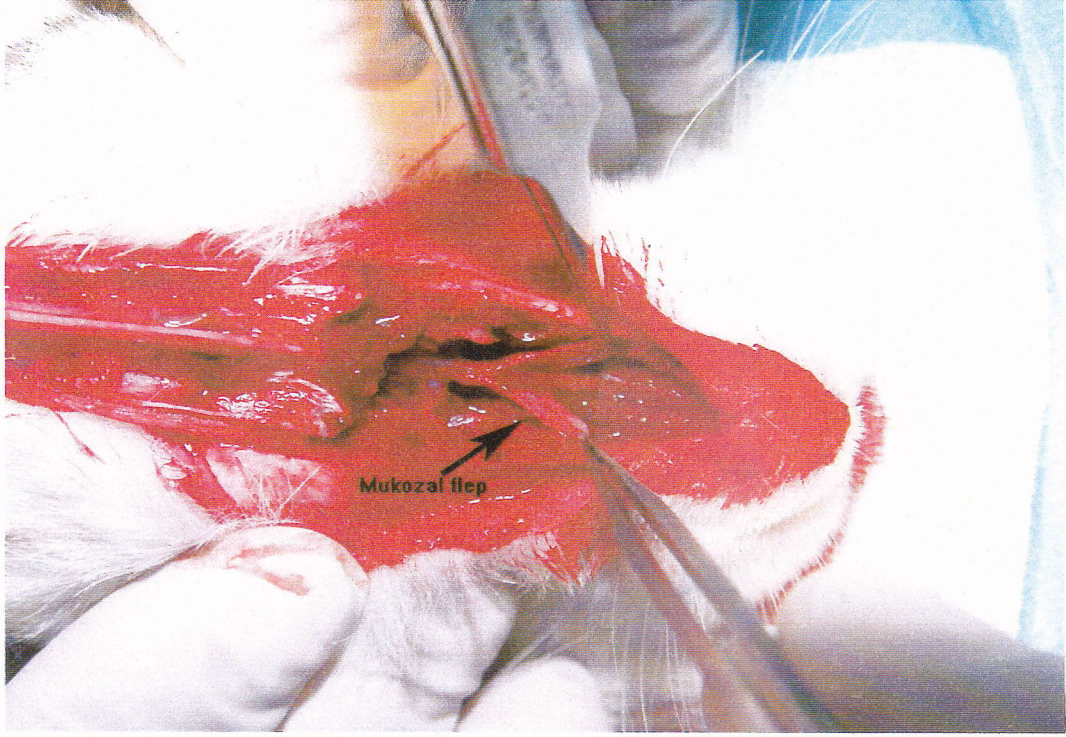
Şekil 3: Cerrahi hazırlık aşaması



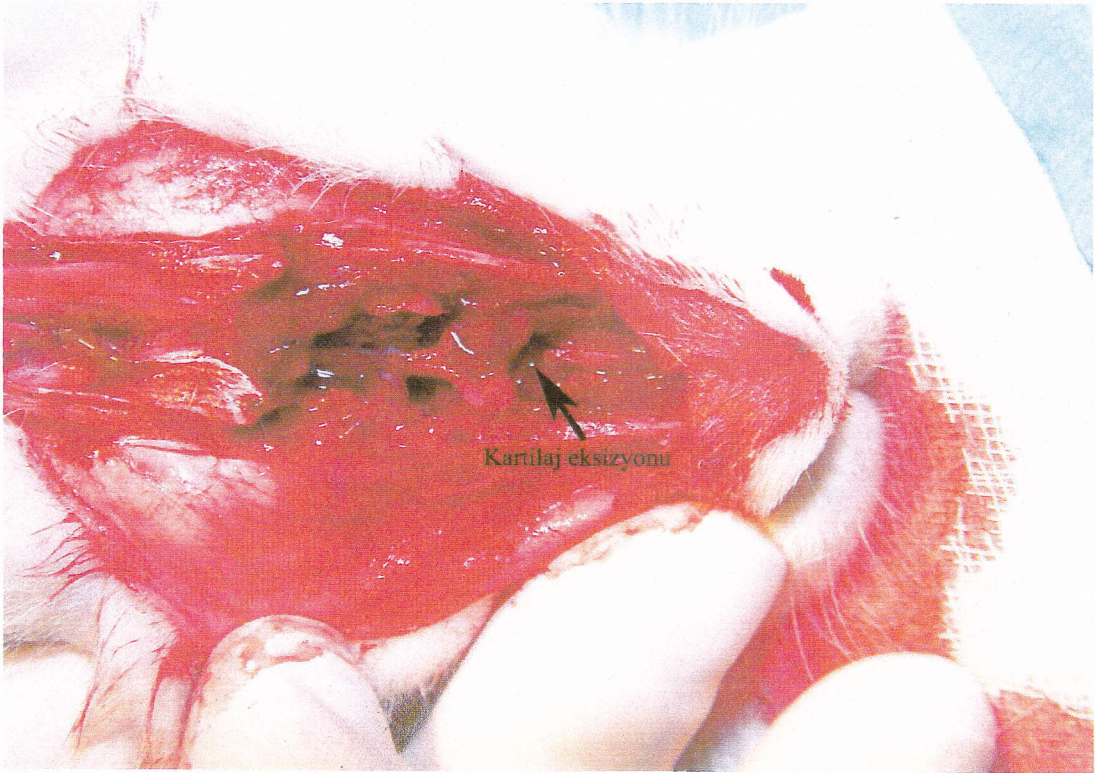
Şekil 4: Cerrahi insizyon



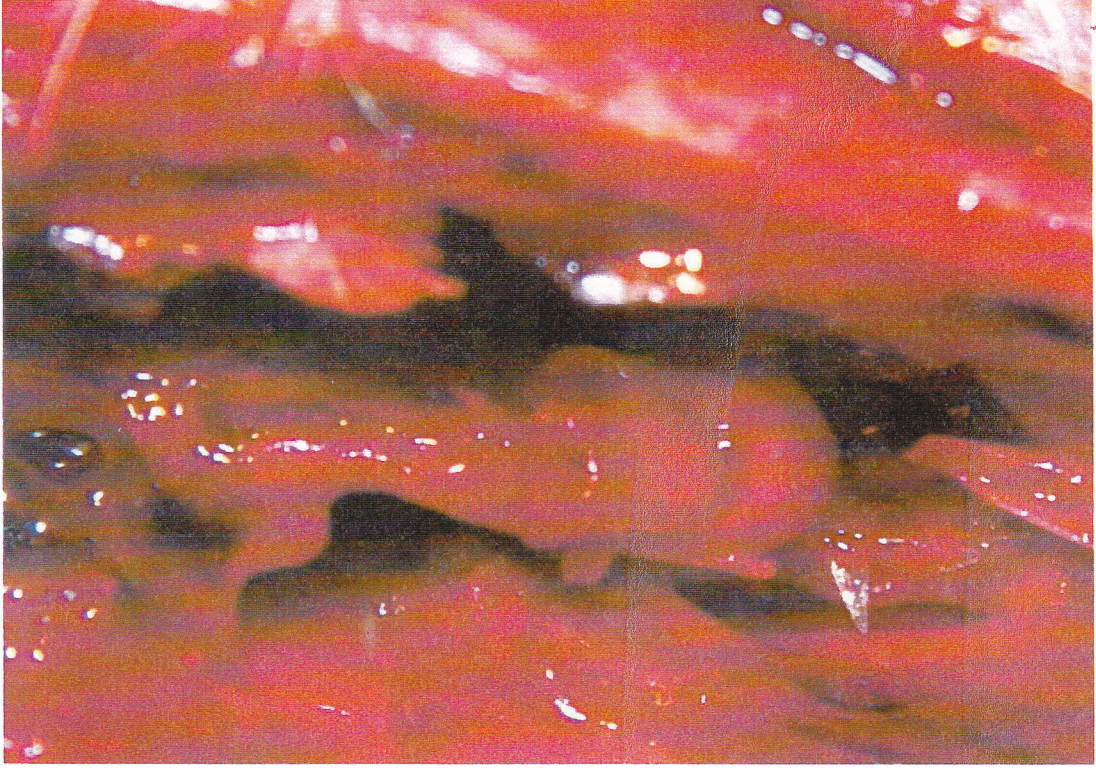
Şekil 5: Nazal septumun görünümü



Şekil 6: Her iki tarafta hazırlanan rotasyon fleplerinin görünümü



Şekil 7: Septal kıkırdaktan yapılan vertikal eksizyon sonrası görünüm



Şekil 8: Rotasyon flepleri suture edildikten sonraki görünüm



Şekil 9: Operasyon sonrası görünüm

İkinci gruba 7. gün, üçüncü gruba ise 30. günlerde ilk ameliyat bölgesine yaklaşıldı. Bu bölgelere enjektör yardımıyla 2.0-2.5 µm çapında karbon partikülü pulvarize edildi. Öncelikle karbon partiküllerinin hangi yönde ilerledikleri saptandı. Karbon partiküllerinin seyri ve gidiş yönü belirlendi. Daha sonra bu trase üzerinde 1 cm'lik bir alan steril cilt kalemi ile işaretlendi. Bu bölgeye karbon partikülü yeniden pulvarize edilerek bu mesafeyi ne kadar sürede saptandı ve kaydedildi. Flebin olduğu bölgedeki mukoza eleve edilip histopatolojik inceleme için yaklaşık 0.6x0.6 cm'lik mukoza örneği alındı. Biri ışık mikroskopik inceleme için %10'luk paraformaldehit içine, diğeri ise elektron mikroskopik inceleme için %2.5 gluteraldehit içeren fosfat tampon içine konuldu.

Işık mikroskopik inceleme için alınan doku örnekleri turin doku takip işlemini takiben parafin bloklara konuldu. Leica SM 2000R mikrotomla 5µm'lik kesitler alındı ve Hematoksilen-Eosin ile boyandı. Kesitler Olympus BX 50F-3 model kamera ile fotoğraflandı.

Elektron mikroskopik inceleme için alınan ve %2.5 gluteraldehit ile tamponlanan doku örnekleri osmium ile boyandıktan sonra sırasıyla alkol ve amyasetat ile takibe alındı. Bu işlemin ardından Bio-Rad SEM Coating System cihazı ile altınla kaplandı. Preparatlar JEOL Scanning Microscope ile incelendi ve Ilford fotoğraf makinesi ile görüntüler alındı.

3.3 İstatistiksel Analiz

Üç gruptaki MTZ (dk) ölçümünün karşılaştırılması yapılmadan önce normal dağılıma uygunluk testi (Kalmogorov-Smirnov) yapıldı. Her üç grupta da sürenin (dk) normal dağılıma uygunluk göstermesi üzerine tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Posthoc test olarak LSD kullanıldı. Veriler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 9.0 paket programında analiz edildi.

3.4 Etik Kurul Onayı

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu 09.07.2003 tarih ve AEK 451/7 no'lu yazısı ile etik kurul onayı alınmıştır.

BULGULAR

4.1 Mukosilier fonksiyon ile ilgili bulgular

İkinci grup ve III. grup'tan elde edilen bulgular değerlendirildi, I. Grup'tan elde edilen bulgularla karşılaştırıldı.

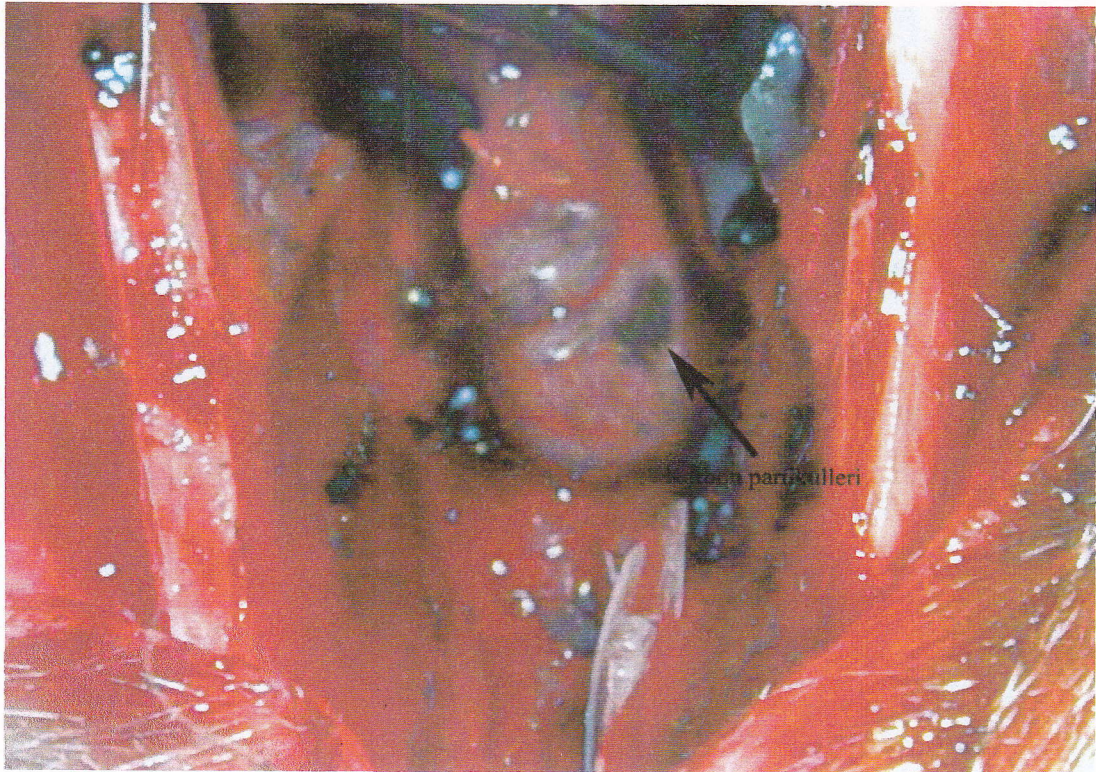
Toplam 22 tavşanda uygulanan nazal septal rotasyon fleplerinin tümünde MT yönünün anterior doğrultuda olduğu görüldü (Şekil 10,11).

MTZ, karbon partiküllerinin mukosilier transport yolu üzerindeki bir cm'lik mesafeyi ne kadar sürede kat ettiğinin saptanması şeklinde ölçüldü. Ölçüm sonuçları Tablo II'de verilmiştir.

Hiçbir cerrahi işlem uygulanmamış olan I. grupta (n:10) belirlenen mesafeyi kat etme süresi 9,25-11,75 dk (ortalama $10,65 \pm 0,77$) olarak bulundu. İkinci grupta yer alan ve erken dönem sonuçları yansıtan 1 haftalık grupta (n:22) süre 11,25-13,67 dk (ortalama $12,39 \pm 0,77$), uzun dönem sonuçları yansıtan III. grupta ise (n:22) süre 10,00-12,25 dk (ortalama $11,12 \pm 0,66$) olarak bulundu (Tablo III).



Şekil 10: Deney gruplarında mukosilier transport yönü (test başlangıcı)



Şekil 11: Deney gruplarında mukosilier transport yönü

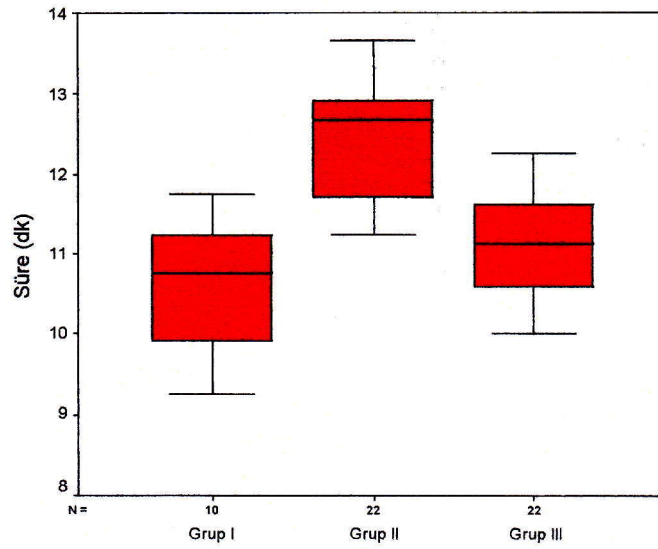
Tablo II. Kontrol ve deney gruplarında mukosilier transport zamanı ölçümleri

Grup I (n:10)		Grup II (n:22)		Grup III (n:22)	
Denek no	Süre(dk)	Denek no	Süre(dk)	Denek No	Süre(dk)
1 sağ	9,83	6 sağ	13,67	17 sağ	10,92
1 sol	10,80	6 sol	12,83	17 sol	10,38
2 sağ	11,75	7 sağ	12,85	18 sağ	11,83
2 sol	10,72	7 sol	11,92	18 sol	10,75
3 sağ	9,92	8 sağ	13,17	19 sağ	12,25
3 sol	11,25	8 sol	11,42	19 sol	11,62
4 sağ	10,72	9 sağ	11,25	20 sağ	11,45
4 sol	11,37	9 sol	12,75	20 sol	10,22
5 sağ	9,25	10 sağ	11,75	21 sağ	10,00
5 sol	10,83	10 sol	13,25	21 sol	11,25
		11 sağ	12,92	22 sağ	10,62
		11 sol	11,42	22 sol	11,45
		12 sağ	12,72	23 sağ	12,15
		12 sol	11,55	23 sol	10,93
		13 sağ	13,37	24 sağ	11,75
		13 sol	11,95	24 sol	10,33
		14 sağ	12,88	25 sağ	10,58
		14 sol	11,45	25 sol	11,50
		15 sağ	11,85	26 sağ	12,00
		15 sol	13,28	26 sol	11,08
		16 sağ	11,72	27 sağ	11,17
		16 sol	12,62	27 sol	10,42

Tablo III. Kontrol ve deney gruplarında mukosilier transport zamanı (dk) aralığı ve ortalama değerler

Grup I		Grup II		Grup III	
MTZ aralığı	Ortalama	MTZ aralığı	Ortalama	MTZ aralığı	Ortalama
9,25-11,75	10,65±0,77	11,25-13,67	12,39±0,77	10,00-12,20	11,12±0,66

Elde edilen veriler ile normal dağılıma uygunluk testi yapıldı. Her üç grup ta normal dağılıma uygunluk gösterdiği için tek yönlü varyans analizi testi uygulandı. Bu test sonucunda gruplar arasında fark olduğu ($p<0,05$) görüldü. Bunun üzerine yapılan Posthoc test (LSD) sonucu II. grubun diğer iki grup ile anlamlı derecede farklı olduğu saptandı. İkinci grup diğer gruplarla karşılaştırıldığında iki grupla da farklılık olduğu, III. grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında ise anlamlı bir fark olmadığı görüldü (Şekil 9).



Şekil 12: Her üç grubun mukosilier transport zamanı değerlerinin karşılaştırması

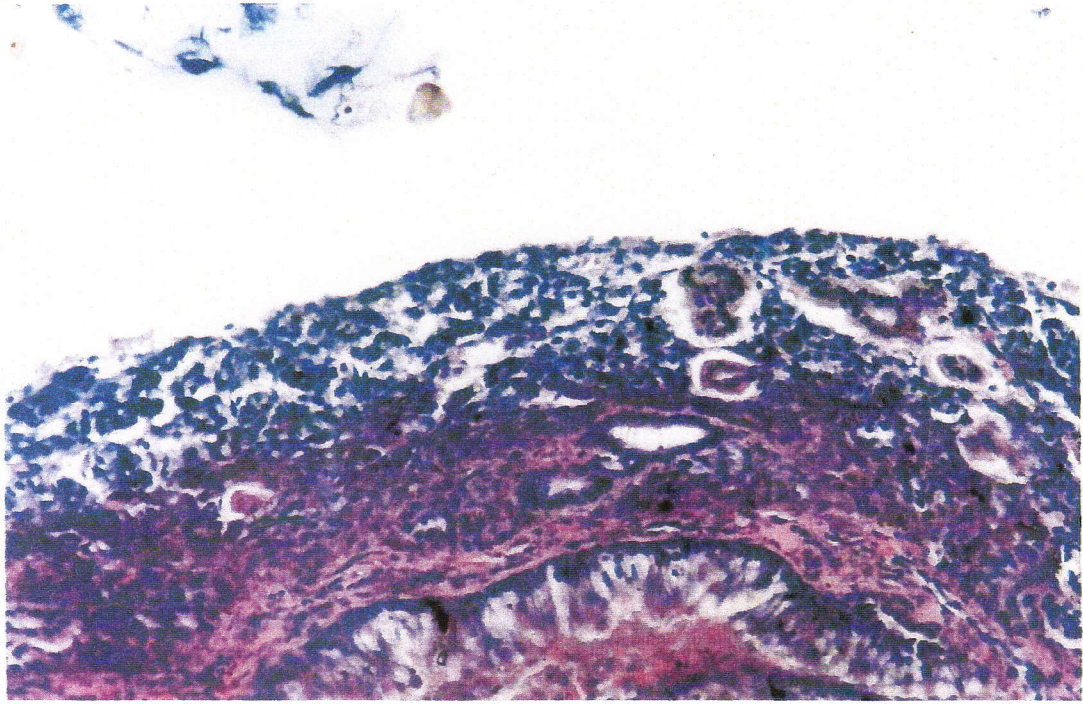
Cerrahiden 1 hafta sonra mukosilier transport hızının belirgin olarak azaldığı, 1 ay sonra ise normale yakın bir hıza ulaştığı belirlendi.

4.2 Histopatolojik Bulgular

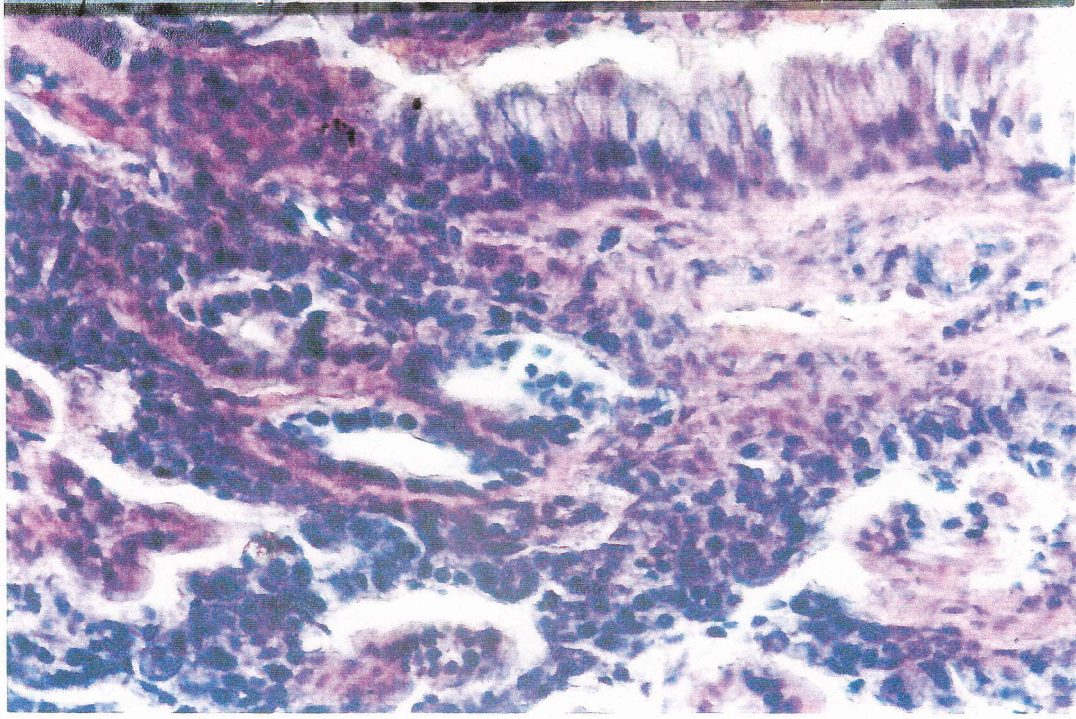
4.2.1 Işık mikroskopik inceleme

Rotasyon alanından alınan doku örnekleri Hematoksilen-eosin ile boyandı. Işık mikroskopu ile yapılan incelemede epitelin yapısı, goblet hücreleri ve serömüköz bezlerdeki değişiklikler, iltihabi infiltrasyonun varlığı ve siliaların yoğunluğu değerlendirildi.

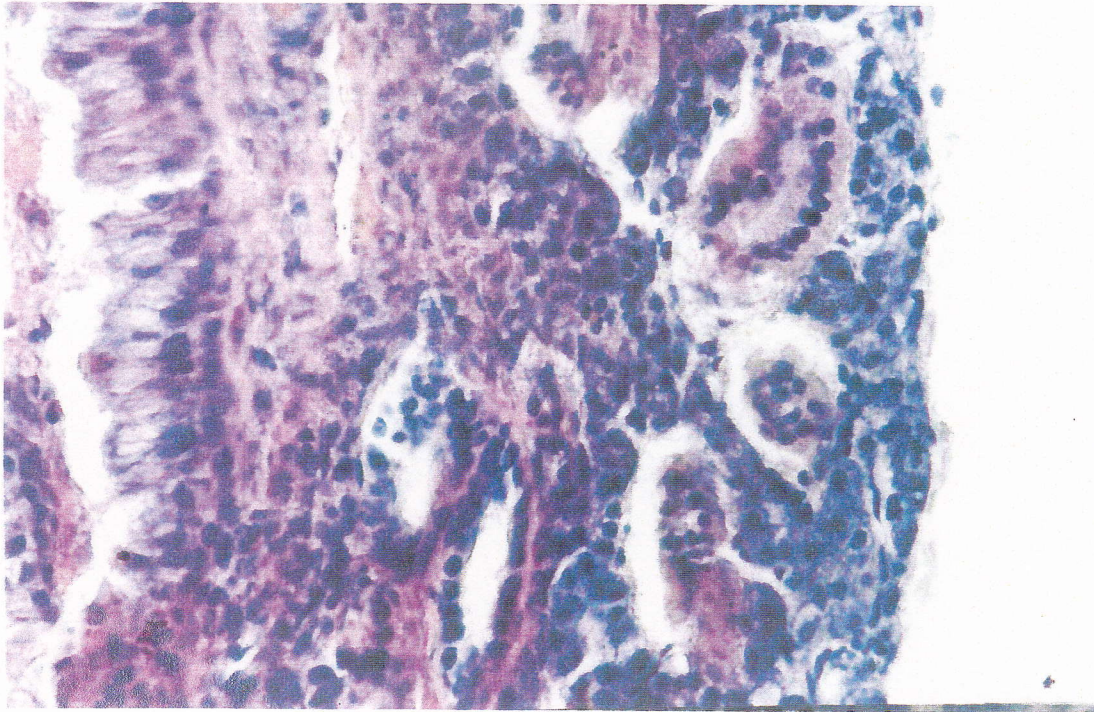
Birinci grupta normal psödostratifiye silialı epitel görünümü mevcuttur. Lamina propriada bağ dokusu ve serömüsinöz bezler normal boyut ve sayıdadır (Şekil 13a,13b,13c). Goblet hücreleri az sayıdadır. İkinci grupta mukozada kalınlaşma izlenmektedir. Goblet hücre sayısı artmış, bol miktarda polimorf nüveli lökosit (PNL) infiltrasyonu mevcuttur. Lamina propriada fibrotik alanlar ve fibroblastlarda artış göze çarpmaktadır. Silialarda göreceli olarak azalma mevcuttur (Şekil 14a,14b,14c). Üçüncü grupta ise polimorf nüveli lökosit infiltrasyonunun azaldığı, epitelin normale göre biraz daha uzamış olduğu görülmektedir. Goblet hücreleri ikinci gruba oranla daha fazladır ve ek olarak serömüköz bezlerin sayısında artış, bezlerde aşırı büyüme ve ödem mevcuttur. Diğer gruplara oranla üçüncü grupta bazal membranın hemen altında vaskülarizasyon artışı dikkati çekmektedir. Lamina propriada fibrotik alanlar hala mevcuttur. Silia sayısında belirgin bir değişiklik görülmemiştir (Şekil 15a,15b,15c).



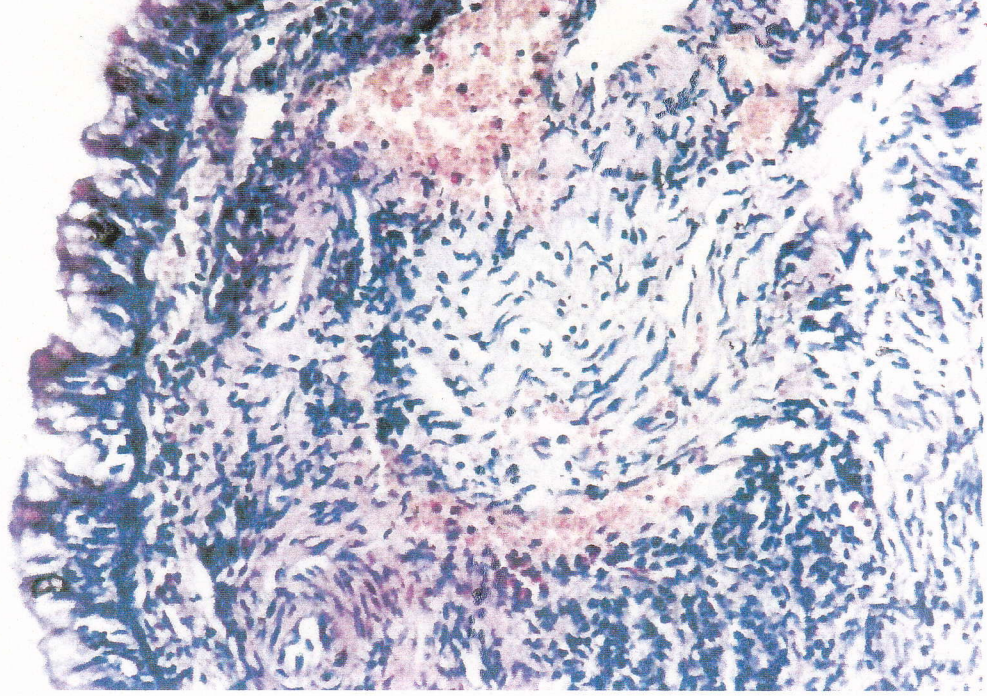
Şekil 13a: Kontrol grubuna ait doku örneğinin ışık mikroskopik görüntüsü (x20)



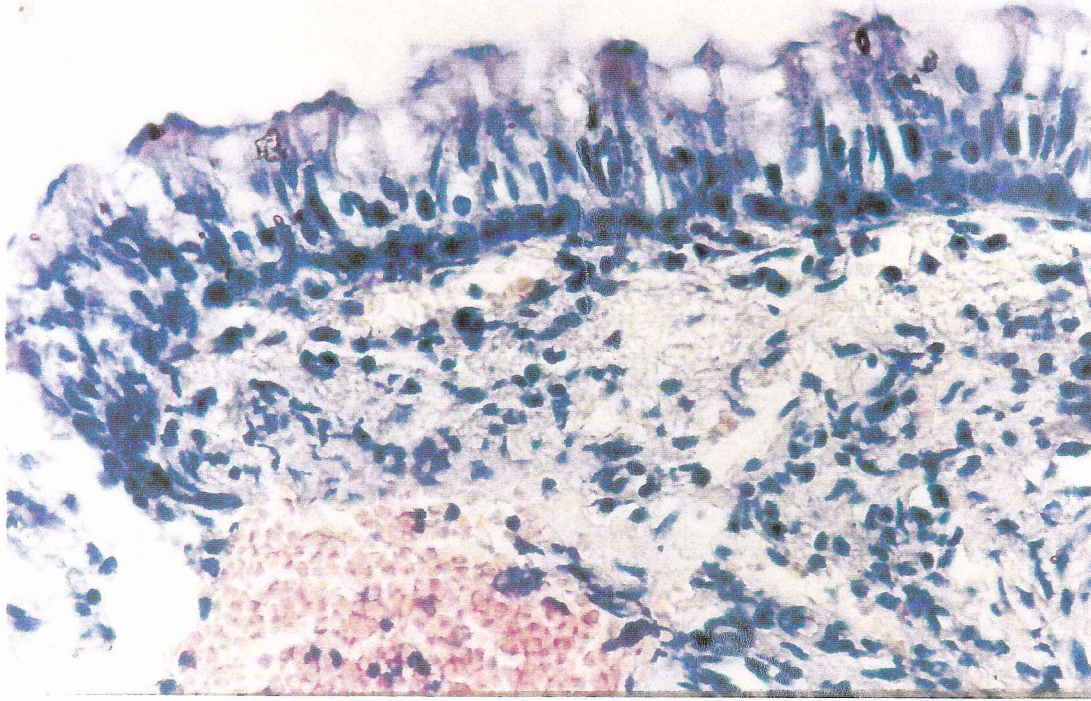
Şekil 13b: Kontrol grubuna ait doku örneğinin ışık mikroskopik görüntüsü (x40)



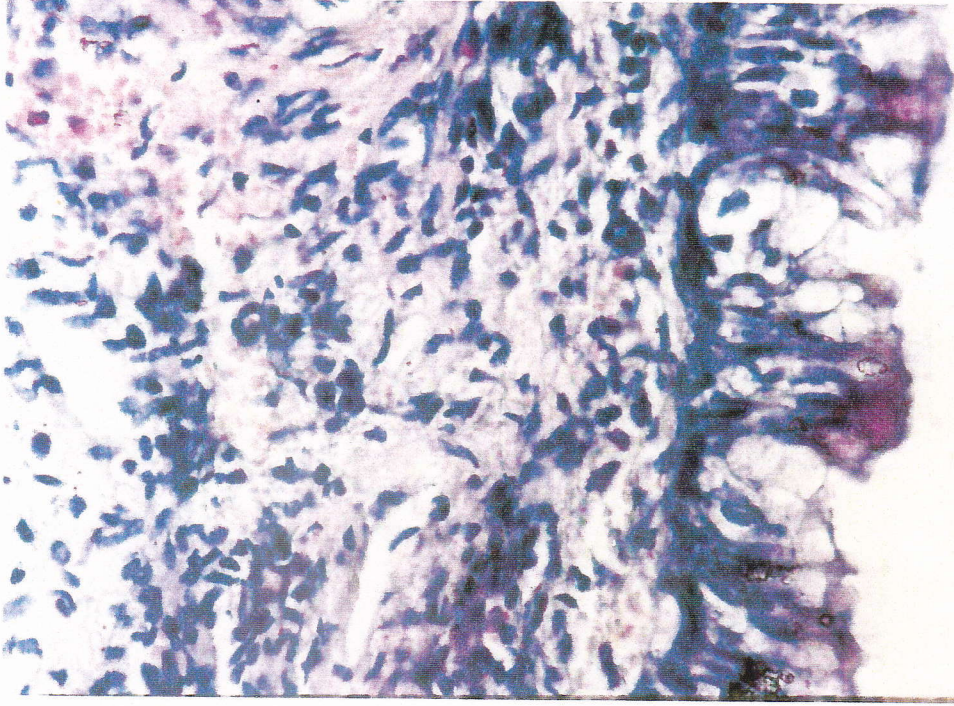
Şekil 13c: Kontrol grubuna ait doku örneğinin ışık mikroskopik görüntüsü (x40)



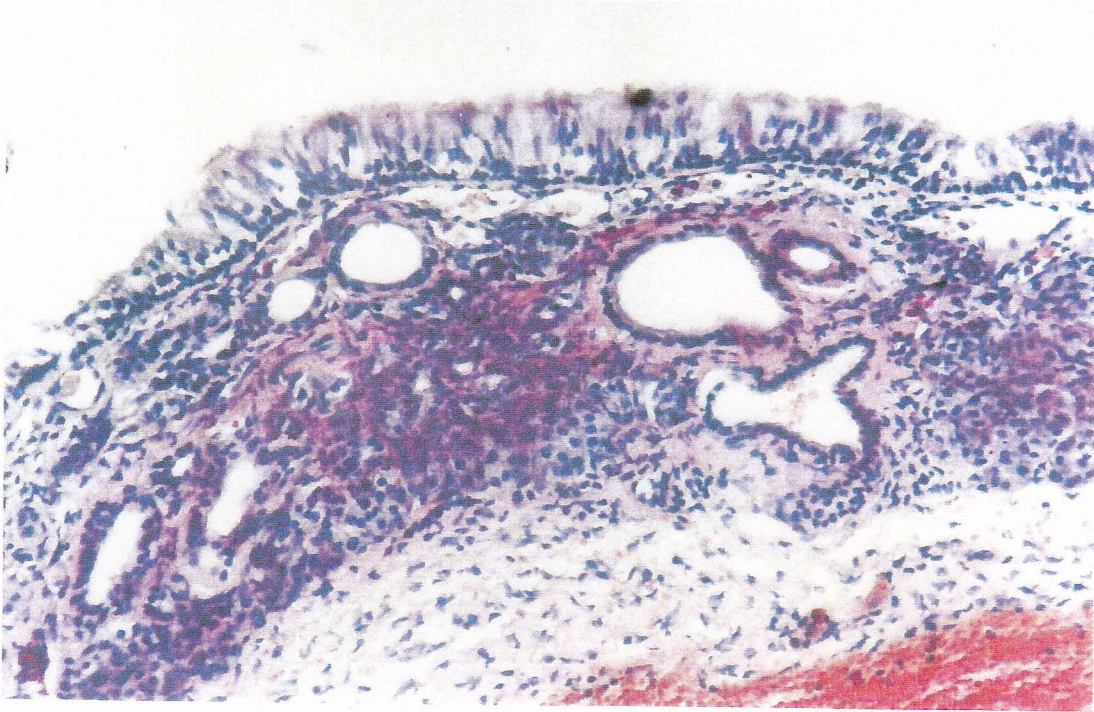
Şekil 14a: İkinci gruba ait doku örneğinin ışık mikroskopik görüntüsü (x20)



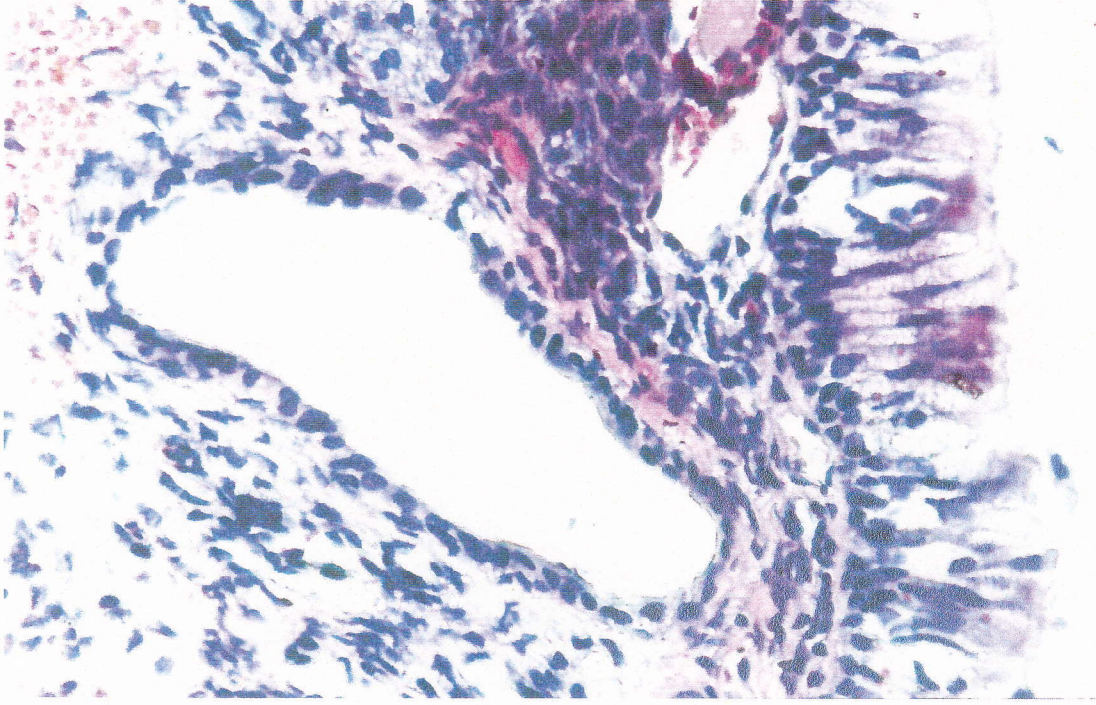
Şekil 14b: İkinci gruba ait doku örneğinin ışık mikroskopik görüntüsü (x40)



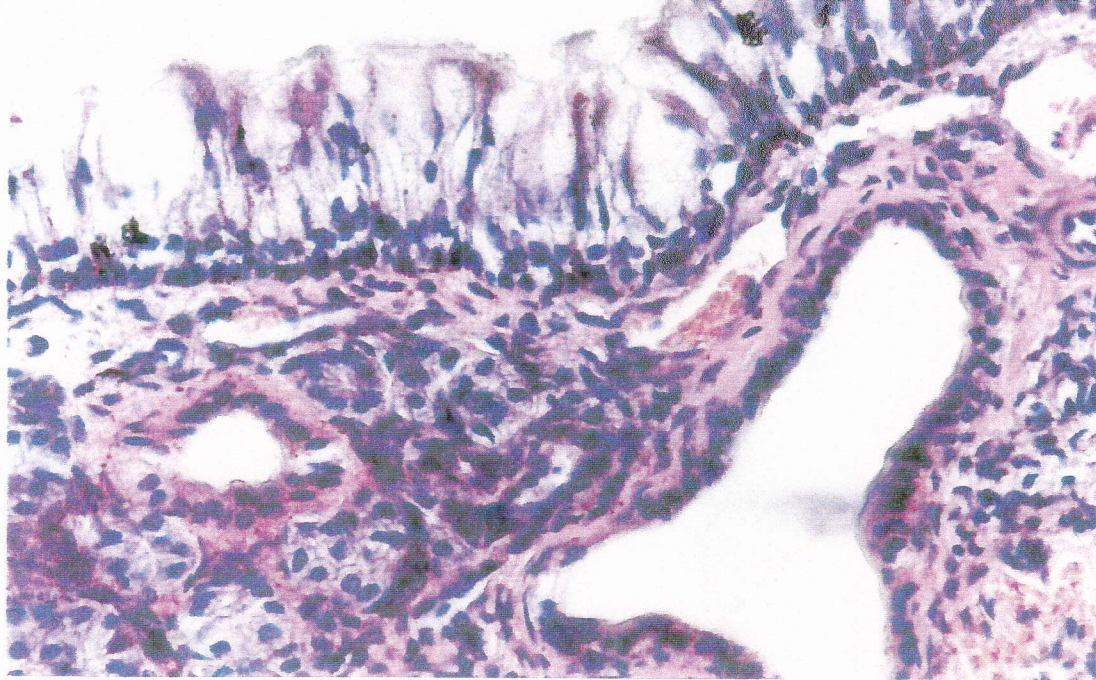
Şekil 14c: İkinci gruba ait doku örneğinin ışık mikroskopik görüntüsü (x40)



Şekil 15a: Üçüncü gruba ait doku örneğinin ışık mikroskopik görüntüsü (x40)



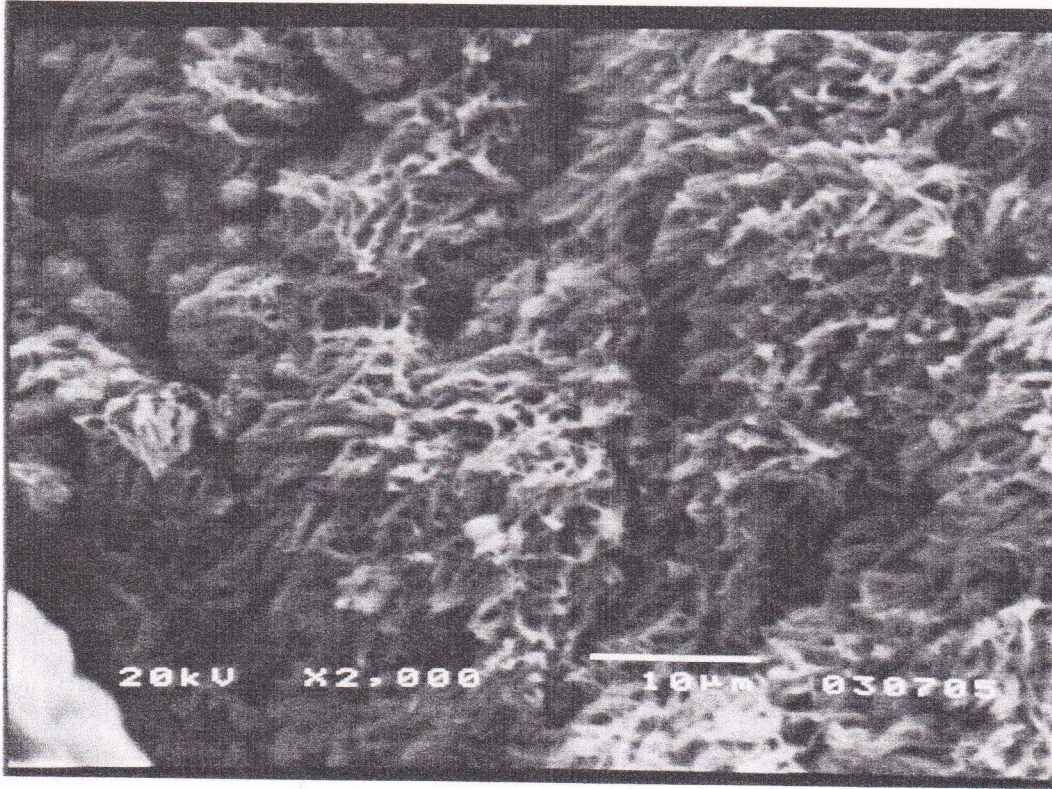
Şekil 15b: Üçüncü gruba ait doku örneğinin ışık mikroskopik görüntüsü (x40)



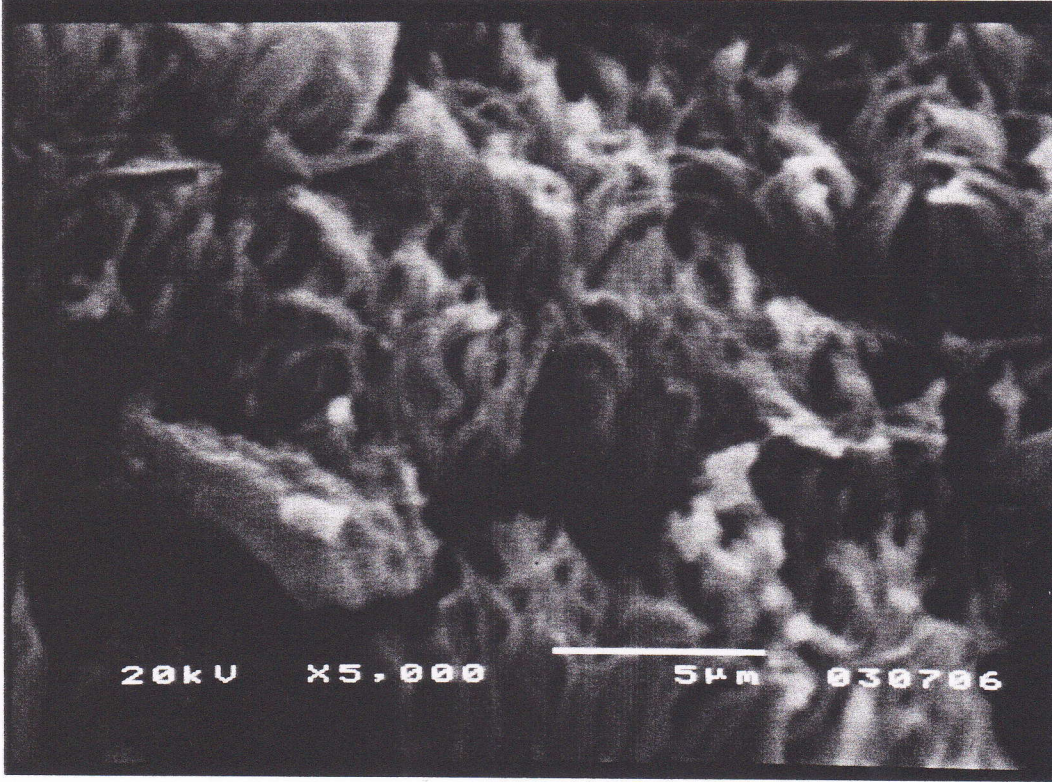
Şekil 15c: Üçüncü gruba ait doku örneğinin ışık mikroskopik görüntüsü (x40)

4.2.2 Elektron mikroskopik inceleme

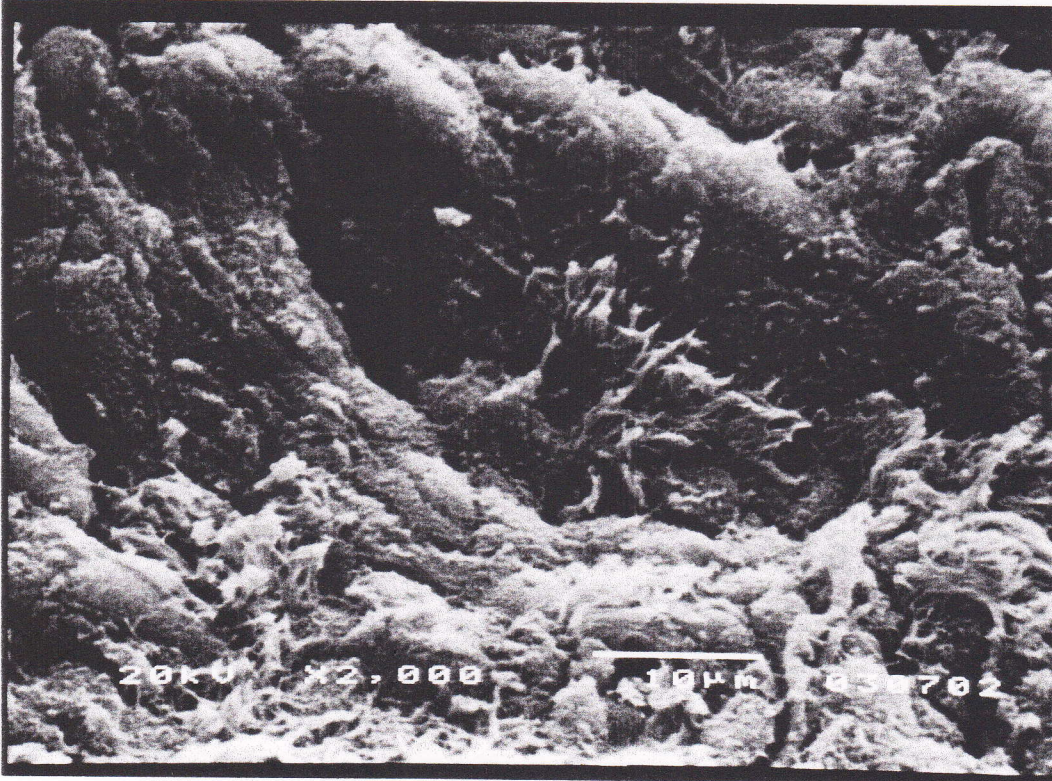
Kontrol grubunda siliaların yoğunluğu ve hücre yüzeyi normaldir (Şekil 16a, 16b). İkinci grupta hücre yüzeyinin diğer gruplara oranla daha disorganize olduğu görülmektedir (Şekil 17a) . Bu grupta silia yoğunluğu diğer gruplara oranla daha az görülmektedir (Şekil 17b). Buna ek olarak bu grupta iltihabi hücre infiltrasyonu dikkati çekmektedir (Şekil 17c). Üçüncü grupta ise siliaların yoğunluğu ve oryantasyonu ikinci gruba oranla daha iyi görülmektedir (Şekil 18a) . Hücre yüzeyi daha düzgün ve yüzeyde yoğun sekresyon ve goblet hücrelerinde artış göze çarpmaktadır. Silier oryantasyon bu grupta ikinci gruba oranla daha düzgün olarak izlenmektedir (Şekil 18b).



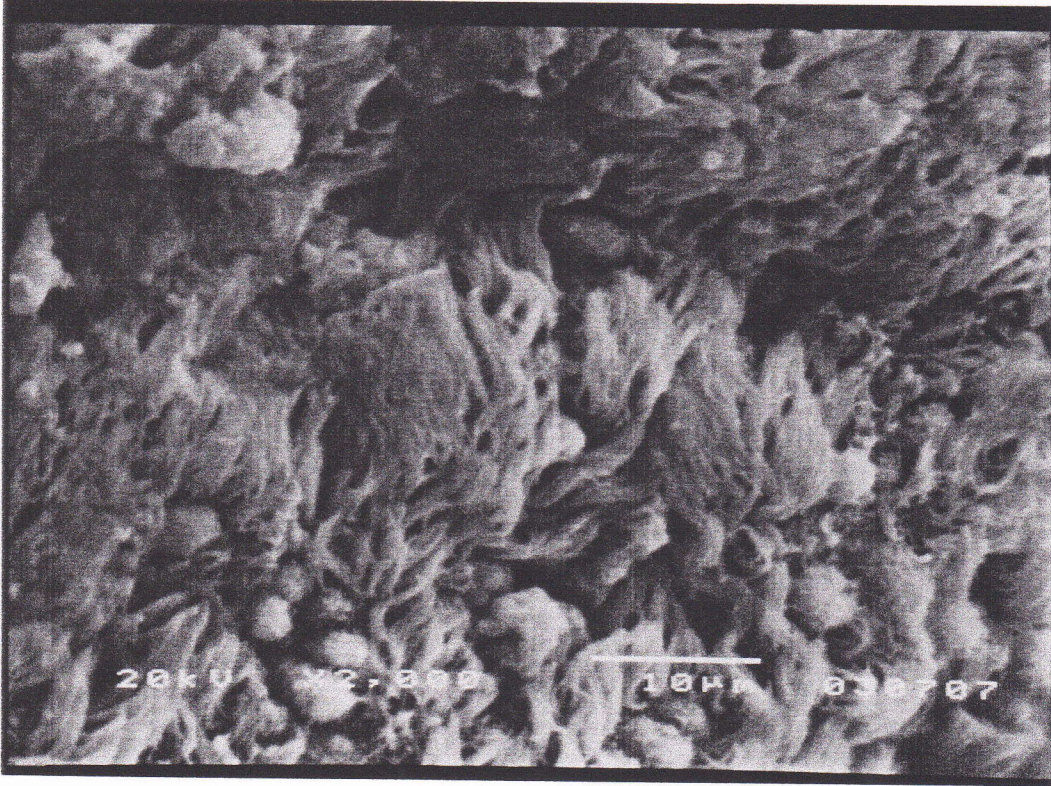
Şekil 16 a: Kontrol grubuna ait doku örneğinin elektron mikroskopik görüntüsü



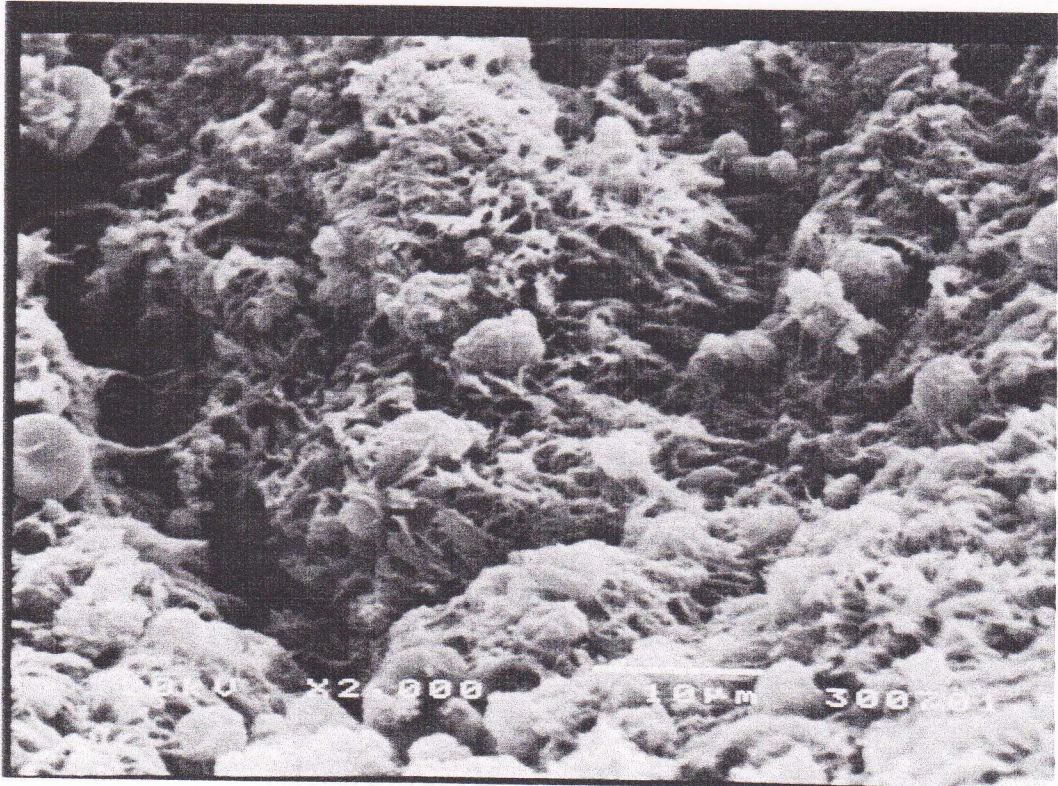
Şekil 16 b: Kontrol grubuna ait doku örneğinin elektron mikroskopik görüntüsü



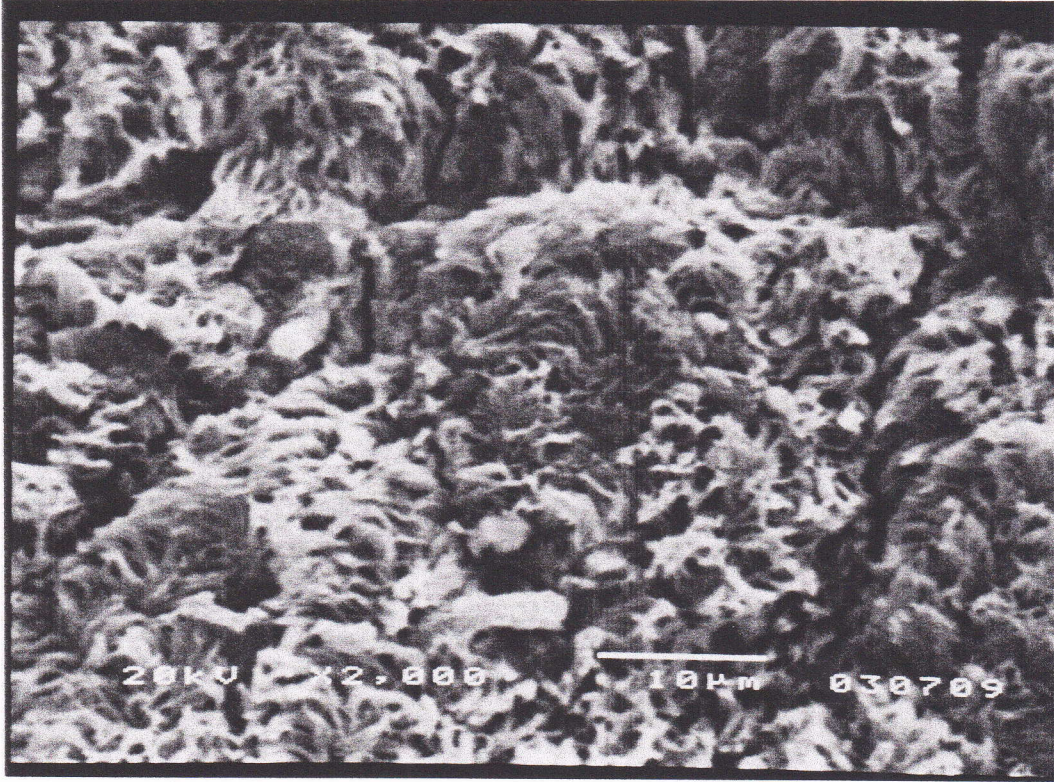
Şekil 17 a: İkinci gruba ait doku örneğinin elektron mikroskopik görüntüsü



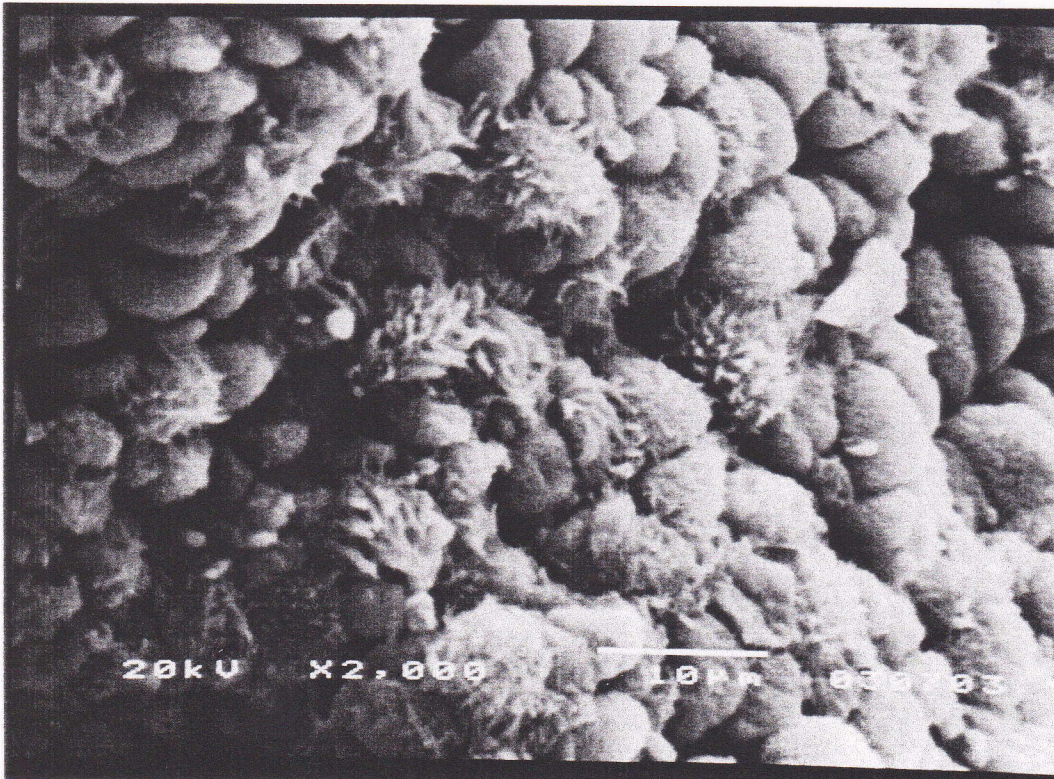
Şekil 17 b: İkinci gruba ait doku örneğinin elektron mikroskopik görüntüsü



Şekil 17 c: İkinci gruba ait doku örneğinin elektron mikroskopik görüntüsü



Şekil 18 a: Üçüncü gruba ait doku örneğinin elektron mikroskopik görüntüsü



Şekil 18 b: Üçüncü gruba ait doku örneğinin elektron mikroskopik görüntüsü

TARTIŞMA

Nazal mukoza baş boyun cerrahisinde serbest ve pediküllü olarak septal perforasyon^(1,2,3), koanal atrezi⁽⁵⁾ ve serebrospinal sıvı kaçağı onarımında⁽³⁵⁾, bazı göz hastalıklarında⁽³⁶⁾, tümör cerrahisi sonrasında oluşan defektlerin tamirinde⁽⁶⁾, nazal rekonstrüksiyonda⁽⁷⁾ ve laringotarakal rekonstrüksiyonda^(8,9,10) kullanılmaktadır. Nazal septal perforasyonların cerrahi onarımında nazal mukozal flepler, alt konka flepleri, bukkal mukozal flepler, temporal fasya grefleri, konkal kartilaj ve tragal kartilaj greftleri gibi değişik teknikler uygulanmaktadır^(1,37,38,39,40). Nazal septal rotasyon flepleri septal perforasyonların onarımında sık olarak uygulanan bir cerrahi yöntemdir. Septal perforasyonun cerrahi onarımında tek amaç perforasyonun kapatılması değildir. Mukozanın normal fonksiyon ve fizyolojisinin temini de önemlidir. Bu anlamda septal perforasyonun onarımında normal respiratuar epitelin kullanıldığı rotasyon flepleri fonksiyonel açıdan en iyi sonucu vermektedir⁽⁴⁾.

Nazal mukoza fleplerinin parsiyel larenjektomilerde rekonstrüksiyon amaçlı kullanılabileceği düşüncesiyle deneysel olarak yapılan çalışmalarda serbest greft olarak başka bir bölgeye taşınan nazal mukozada ilk günlerde silier yapının kaybolduğu, 21 gün sonra yeniden oluşmaya başladığı ve 4 ay sonunda normal yapısını yeniden kazandığı bildirilmiştir^(18,19). Tavşan modelinde maksiller sinüs mukozası cerrahi olarak çıkarıldıktan 10 hafta sonra aynı bölgeden alınan mukoza örneklerinde siliaların oldukça az sayıda olduğu görülmüş ve belirgin inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve fibrotik değişikliklere rastlanmıştır⁽⁴¹⁾.

Maksiller sinüs mukozasında cerrahi sonrasında gelişen rejenerasyon sürecinin incelendiği diğer bir çalışmada operasyondan bir hafta sonra siliaların azaldığı, lamina propriada fibroblastlarda, kollajen sayısında ve inflamatuvar hücrelerde artış olduğu belirlenmiştir. İkinci ay sonunda epitelin normale yakın bir hal aldığı, goblet hücrelerinde belirgin bir artış olduğu görülmüştür. Epitel ancak 4 ay sonunda eski haline dönebilmiştir⁽⁴²⁾. Bizim çalışmamızda da ışık mikroskopik incelemelerde benzer bulgular elde edildi. Birinci hafta sonunda dokuda saptanan iltihabi infiltrasyonun silier transport zamanında uzamaya neden olduğu düşünüldü. Bir ay sonunda devam eden fibrotik değişiklikler, serömüköz bezlerin yapısı ve siliaların durumu değerlendirildiğinde iyileşmenin tamamlanmadığı anlaşılmaktadır.

MT akut ve kronik rinitlerin seyri esnasında olumsuz yönde etkilenmektedir⁽¹⁷⁾. Bu durum bakteri ve toksinlerinin ortamdaki uzaklaştırılmasını engeller. Doku kültüründe, ortama antibiyotik eklenip normal flora eradike edildikten sonra H.influenzae eklenmesi sonucu yapılan incelemede 24 saat sonunda mukosilier aktivitenin durduğu, histopatolojik incelemede ise epitelde hasar olduğu görülmüştür⁽⁴³⁾. Sağlıklı kişilerde bu bakteri mukus tarafından tutulup silier aktivite ile nazofarenkse taşınmaktadır. Ancak savunma mekanizmasını bozan viral enfeksiyon ya da sigara içimi gibi durumlarda mukustaki değişiklikler ve epitel hasarı ile mukosilier aktivite bozulmakta, bakteri adhezyonu ve kolonizasyonu artmakta, bu da epitel hasarını artırıp silialarda azalmaya neden olmaktadır⁽⁴³⁾. Chilvers⁽⁴⁴⁾ corona virüs inoküle edilen olguların nazal mukoza örnekleri ile yaptığı in vitro incelemede inokülasyondan 3 gün sonra silier vuru frekansının belirgin bir şekilde azaldığını, ultrastrüktürel olarak da silialı hücrelerde kayıp, mikrotubul defektleri ve mitokondrial hasar olduğunu saptamıştır.

Bakteriyel ya da viral enfeksiyonlar sırasında ortaya çıkan bu bulgular geri dönüşümlüdür, ancak bunun süresi değişikliklerin şiddetine bağlı olduğu kadar, enfeksiyon etkeninin ortadan kalkmasını engelleyen osteomeatal üniteye bir obstrüksiyona ya da başka bir predispozan faktörün varlığına bağlı olarak da uzayabilir. Bu predispozan faktörlerin ortadan kaldırılmasıyla hücresel hasar da normale döner. Tedaviye refrakter sinüziti olan hastalarda endoskopik sinüs cerrahisi öncesi sakkarin klirens zamanı 40 dakikanın üzerinde olan şiddetli olgularda 2-8 ay sonunda klirens zamanının normal sınırlara indiği saptanmıştır⁽²⁷⁾. Cerrahi sonrasında sinüs kan akımı artmakta, sinüs havalanması artmakta, bu lokal inflamasyon reaksiyonunu sınırlamakta ve mukozal hasar düzelmektedir⁽⁴⁵⁾.

Bizim çalışmamızda I. grupta PNL infiltrasyonunun belirgin olduğu ve II. grup'ta bu infiltrasyonun azaldığı görüldü. Erken dönemde ortaya çıkan bu enflamasyonun silier aktivitedeki azalmaya neden olabileceği düşünüldü. Elektron mikroskopik incelemede II. grupta hücre yüzeyinde görülen sekresyon artışı bakterilere karşı gelişen koruyucu bir mekanizmadır. Bu dönemde enflamasyonun da azalmış olmasından dolayı MTZ ölçümleri normale yakın olarak saptanmıştır.

Sinüzit tedavisinde ve nazal cerrahi sonrasında sık kullanılan irrigasyon sıvılarının mukosilier aktivite ile ilişkisi pek çok çalışmaya konu olmuştur.

Boek⁽³¹⁾, yaptığı in vitro çalışmada fotoelektrik metotla saptadığı bazal silier vuru frekansını % 0.9, % 7 ve % 14.4 konsantrasyonlarındaki NaCl sıvıları ile temastan sonra ölçmüş, % 0.9'luk NaCl ile temastan sonra silier vuru frekansının orta derecede ve geri dönüşümlü olarak azaldığını, % 7'lik NaCl ile temastan sonra tam ve geri dönüşümlü olarak, % 14.4'lük NaCl ile temastan sonra ise tam ve geri dönüşümsüz olarak durduğunu saptamıştır. İnanlı⁽⁴⁶⁾ ise akut sinüziti olan olgularda yaptıkları çalışmada % 3'lük NaCl solüsyonunun mukosilier transport zamanını belirgin derecede kısalttığını ve bu etkinin üç haftalık takipte aynı şekilde devam ettiğini görmüşlerdir. Hipertonik solüsyonların kistik fibroziste mukosilier transportu düzelttiği bilinmektedir. İn vivo ve in vitro çalışmalarda böyle farklı sonuçların ortaya çıkması, bu sıvıların silier vuru frekansını düzeltmekten ziyade mukusun yapısında oluşturdukları olumlu etkilere bağlı olabileceğini düşündürmektedir⁽⁴⁷⁾. Hipotonik NaCl solüsyonlarının in vitro çalışmalarda silier aktiviteyi azalttığı bildirilmektedir⁽²⁶⁾.

Ringer laktat'ın in vitro ve in vivo olarak mukosilier aktiviteyi olumlu yönde etkilediği bildirilmektedir. Deneysel çalışmaların bir çoğunda dokuların ringer laktat sıvısı ile irrigate edildiği görülmektedir^(26,47,48,49). Ringer laktat izotonik bir sıvıdır, izotonik NaCl'den farkı daha az NaCl içermesi ve ilave olarak KCl ve CaCl₂ içermesidir. Yapısal olarak ekstrasellüler sıvı bileşimine daha çok benzediğinden fizyolojik tanımlamasına daha uygundur⁽⁴⁹⁾. İrrigasyon sıvıları ile ilgili yapılan tüm bu çalışmaların ışığında çalışmamızda operasyon sonrası ringer laktat ile irrigasyon yapılmıştır.

Nazal septal perforasyonların onarımında sık olarak kullanılan rotasyon fleplerinde MTZ'da meydana gelen değişikliklerle ilgili yapılmış bir çalışma olmamakla birlikte cerrahi travmanın meydana getirdiği doku hasarından ötürü mukosilier aktivitenin bir süre azaldığı düşünülmektedir. Çalışmamızda cerrahiden yedi gün sonra MTZ'nı kontrol grubuna oranla belirgin olarak uzun olarak saptadık. Histopatolojik incelemede saptadığımız bulgular ışığında bunun enflamasyona bağlı olabileceği sonucuna vardık. Bunun yanında travma ve flepte meydana gelen geçici beslenme bozukluğunun da bu duruma yol açması muhtemeldir. Enflamasyon azaldıkça ve doku iyileşmesi tamamlandıkça MTZ da normale dönmektedir.

Çalışmamızda III. grubu oluşturan tavşanlarda MTZ kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aralarında belirgin bir fark olmadığı saptanmıştır.

Mukosilier aktivite in vivo olarak MTZ, in vitro ise silier vuru frekansının saptanması ile değerlendirilmektedir. Sakkarin klirens testi invivo değerlendirmede en sık kullanılan metottur. Aynı yöntem indigo karmin, hint mürekkebi gibi boya maddeleri veya karbon partikülü kullanılarak da yapılabilmektedir. Sakkarin hem mukus içinde hem de perisilier sıvıda çözünebildiği için sadece mukusun hareketini değil, perisilier sıvıdaki hareketi de yansıtmaktadır. Bu özelliği nedeniyle klinikte mukosilier aktivitenin değerlendirilmesinde en sık kullanılan metot olmaya devam etmektedir⁽¹⁷⁾. Diğer insolubl partiküllerin kullanıldığı testlerde partikülün orofarenkse geçişini görebilmek için hastayı belirli aralarla muayene etme gerekliliği de özellikle hasta açısından sıkıntı yaratır. Ünal ve Seymen⁽⁴⁹⁾ ringer laktat ve izotonik NaCl sıvılarının tavşan trakeasındaki etkilerini inceledikleri çalışmalarında trakeadaki mukosilier hareketi karbon partikülü kullanarak değerlendirmişlerdir. Bu yöntemle belli bir süre içinde partiküllerin ne kadar yol aldığı saptanmış ve bulgular karşılaştırılmıştır. Bizim çalışmamızda 2.0-2.5 µm büyüklüğünde karbon partikülü kullanıldı. Kolay uygulanabilir oluşu, ek bir teknik cihaz gereksinimi olmaması, ucuz ancak güvenilir bir metot olması nedeniyle çalışmamızda MTZ karbon partikülü ile ölçüldü. Partiküllerin transport yolu üzerinde belirlenmiş bir cm'lik mesafeyi ne kadar sürede kat ettikleri belirlendi ve elde edilen veriler kontrol grubu ile karşılaştırıldı. İkinci grupta elde edilen sürelerin I. ve III. gruba oranla belirgin olarak uzun olduğunu, III. grupta elde edilen sürelerin ise kontrol grubu ile istatistiksel olarak belirgin bir farkı olmadığı görüldü ($p>0.05$).

MT'un objektif değerlendirilmesinde günümüzde en sık kullanılan metot gamma sintigrafidir. Bu yöntemde hastanın başının lateral kısmında gamma kamera mevcuttur. Sakkarin klirens zamanı uzun olan olguların % 15'inde bu test normal bulunmakta, sakkarin testi negatif olguların % 10'unda ise pozitif bulunabilmektedir⁽²⁸⁾. Sonuç olarak in vivo olarak mukosilier transportu % 100'lük doğrulukla saptayabilen bir metot olmadığı görülmektedir.

Silier vuru frekansı mukosilier aktivitenin ana parçasıdır. Silier vuru frekansı in vitro koşullarda, alınan doku örneklerinin kültür ortamında muamele edilmesini takiben ölçülebilmektedir. Bu ölçüm ilk kez 1844'te stroboskop kullanılarak

yapılmış, ancak uzun bir süre üzerinde durulmamıştır⁽¹⁷⁾. 1970'li yıllarda silier vuru sırasında ortaya çıkan ışık yansımaları osiloskop yardımıyla saptamp elektrik sinyallerine dönüştürülmüş, amplifiye ve dijitalize edildikten sonra da Fourier yöntemi ile analiz edilmiştir^(17,50,51). Günümüzde bu amaçla faz kontrast mikroskop veya invert mikroskop altında incelenen dokuda silier vuru sırasında ortaya çıkan ışık yansımaları fotodedektör ile yakalanmakta, amplifiye edilip dijitalize edildikten sonra bilgisayar ortamında analiz edilmektedir^(23,31,52). Ancak unutulmamalıdır ki, MT sadece silier vuru frekansına değil, mukusun miktarı ve yapısal özelliklerine de bağlıdır.

Deleare⁽⁵³⁾ tavşan trakeasında yaptığı çalışmasında siliaların yönünün genetik olarak belirlenmiş olduğunu ve mukozanın yönü değiştirilse de siliaların aynı yönde vuru yaptıklarını göstermiştir. Bu çalışmada trakea segmenter olarak rezeke edilip 180 derece çevrilerek yeniden anastomoze edilmiş, 2 ay sonra yapılan incelemede MT yönünün bu segmentte inferior doğrultuda olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda nazal septal rotasyon flebi oluşturuldu, 1 hafta ve 1 ay sonunda MT yönü belirlendi. Deney grubunu oluşturan tavşanların tümünde yön anterior doğrultuydu. Flep serbest veya pediküllü de olsa MT yönünün eski durumunu koruduğu görülmektedir. Böyle bir fizyolojik durumun varlığının bilinmesi, yapılan cerrahi sonrasında bu alanda mukosilier akım yönünde değişim olmaması anlamında önem taşımaktadır. Bu bölgede gelişecek mukus stazı enfeksiyon gelişimine, bu da doku iyileşmesinin bozulmasına neden olabilecektir. Bu nedenle nazal mukoza ile onarım yapılması düşünülen olgularda MT yönüne maksimum özen gösterilmesinin doğru olacağı düşüncesini taşımaktayız.

SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmada deneysel olarak nazal septal rotasyon flebi oluşturulan tavşanlarda mukosilier akımın yönü, transport hızı ve ortaya çıkan histopatolojik değişiklikleri araştırdık. Tavşan nazal mukozada yapılacak benzer çalışmalar için uygun bir modeldir. Enflamatuar reaksiyonu en aza indirmek için cerrahi prensiplere maksimum ölçüde uyulması, flep beslenmesini bozabilecek manuplasyonlardan kaçınılması, sistemik antibiyotik uygulanması, operasyon sahasının lavajında ringer laktat sıvısının kullanılmasının uygun olabileceği kanısındayız.

Flep dokularında postoperatif 7. gün daha yoğun, 30. gün azalmış enflamatuar reaksiyon belirlenmiştir. Bu reaksiyon azaldıkça ve iyileşme hızlandıkça mukosilier aktivite etkinlik kazanmaktadır.

MT yönünün genetik olarak programlandığı yönündeki düşünceleri irdelemek ve nazal septal rotasyon fleplerinde bu durumun varlığını göstermek amacıyla yaptığımız bu çalışmada 180° rotasyon fleplerinde 30. günde MT yönünün normal mukozadaki aksine anteriora doğru olduğu gözlemlendi. Daha uzun süreli gözlemlerde (6 ay-12 ay gibi) mukosilier aktivite yönünde bir değişiklik olup olmayacağı yeni çalışmalara açık bir konudur. Nazal mukoza fleplerinde rotasyona maruz kalan mukozanın orijinal fizyolojik mukosilier transport yönünün rekonstrüksiyonda dikkate alınmasının kısa ve uzun vadede başarıyı etkileyecek önemli bir faktör olabileceği kanısındayız.

ÖZET

Nazal mukoza rotasyon fleplerinde postoperatif dönemde gelişen histopatolojik değişiklikler ile flep mukozasında mukosilier transport zamanı ve yönünü belirleyerek nazal cerrahide başarıyı etkileyebilecek yeni bazı fikirler üretmek amacıyla yapılan bu çalışma Şubat-Haziran 2003 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Deneysel Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirildi. Çalışmada kullanılan 27 tavşan 3 gruba ayrıldı. Beş tavşan kontrol grubuna, 11 tavşan ikinci gruba, diğer 11 tavşan da üçüncü gruba dahil edildi. Deney gruplarında cerrahi olarak septal rotasyon flepleri hazırlandı ve flep yönü değişecek şekilde karşı nazal kaviteye döndürülüp suture edildi. Cerrahiden sonraki birinci hafta sonunda II. grubu oluşturan tavşanlar, bir ay sonunda ise III. grubu oluşturan tavşanlar tekrar opere edildi. Flep mukozasında mukosilier transport yönü ve transport zamanı belirlendi. Daha sonra flep mukozalarından histopatolojik inceleme yapmak üzere biopsi örnekleri alındı.

Deney gruplarını oluşturan tavşanların tümünde mukosilier akım yönü rotasyon yapılan bölgede anterior doğrultuda olduğu görüldü. Karbon partikülü ile yapılan ve belirlenen bir cm'lik mesafeyi kat etme süresi olarak belirlenen mukosilier transport zamanı ölçümleri I. grupta 9,25-11,75 dakika (ortalama 10,65±0,77), II. grupta 11,25-13,67 dakika (ortalama 12,39±0,77), III. grupta ise 10,00-12,25 dakika (ortalama 11,12±0,66) olarak bulundu. İstatistiksel analiz sonucunda II. grupta transport zamanının diğer gruplara oranla anlamlı derecede uzun olduğu görüldü ($p<0,05$). Histopatolojik incelemelerde II. grupta silia yoğunluğunun azaldığı ve yoğun iltihabi hücre infiltrasyonunun olduğu, III. grupta ise silia yoğunluğunun normale yakın olduğu, hücresel infiltrasyonun azaldığı, serömüköz bezlerin sayısında ve mukus miktarında artış olduğu izlendi.

Sonuç olarak cerrahi olarak yönü değiştirilen nazal rotasyon flebinde silier akım yönünün önceki durumunu koruduğu belirlendi. Cerrahiden sonraki kısa dönemde mukosilier transport zamanının uzadığı ancak zamanla normale döndüğü, bunun cerrahi sonrasında gelişen enflamasyona bağlı olabileceği düşünüldü. Nazal cerrahide rotasyon flebi uygulamalarında başarıyı etkileyebilecek lokal, sistemik

faktörler ve cerrahi prensiplerin yanı sıra flep mukozası mukosilier transport yönünün fizyolojik koşullara uygunluğu da bir faktör olarak düşünölmelidir.

ABSTRACT

This study, aimed to determine histopathological changes in nasal mucosal rotation flaps in postoperative period and to submit some new views that would probably affect the success of nasal surgery by defining the duration and direction of the mucociliary transport on the mucosal flap. It is carried out in the Experimental Researches Laboratory of Kocaeli University between February-June 2003. 27 rabbits used in the study are divided into 3 groups. 5 rabbits are included to the control group, 11 to the second group and the other 11 are included to the third group. Surgical septal rotational flaps are prepared in the experimental groups. The flaps are rotated and sutured to the opposite nasal cavity by changing the direction. Reoperation is performed to the second group after the first week of surgery, and after the first month to the third group. The duration and direction of the mucociliary transport is defined on the mucosal flap. Biopsy specimens are prepared from the mucosal flaps in order to perform histopathological investigations.

The direction of the mucociliary transport on the rotation zone is observed to be anteriorly in all the rabbits constituting the experimental groups. Mucociliary transport time measurements made by using carbon particles and determined as traversing a one cm. distance are found 9,25-11,75 minutes (mean $10,65\pm 0,77$) in the first group, 11,25-13,67 minutes (mean $12,39\pm 0,77$) in the second group, and 10,00-12,25 minutes (mean $11,12\pm 0,66$) in the third group. Compared to the other groups, the extended transport time of the second group revealed statistically significant ($p < 0,05$). A decrease in the density of the cilia and an intense infiltration of inflammatory cells are found in the second group by histopathological studies. In the third group, the density of the cilia is found to be nearly normal, a decreased cellular infiltration and an increased number of seromucous glands and mucus quantity are observed.

As a conclusion, ciliary flow direction in the nasal rotation flaps with surgical changed directions is determined to keep its previous state. The mucociliary transport time in a short period after surgery is found to be extended, then however is back to normal by the time, this suggested to be related to the inflammation developed after surgery. As many factors including local and systemic conditions and surgical

principles, the physiological suitability of the nasal mucosal flap mucociliary transport direction must be considered as an additional factor while assessing the success of practicing rotation flaps in nasal surgery.

KAYNAKLAR

1. Woolford TJ, Jones NS. Repair of nasal septal perforations using local mucosal flaps and a composite cartilage graft. *J Laryngol Otol.* 2001;115:22-5.
2. Belmont JR. An approach to large nasoseptal perforations and attendant deformity. *Arch Otolaryngol.* 1985;111:450-5.
3. Berinstein TH, Bernstein P. The turbinate flap for reconstruction of nasal septal mucosal defects. *Laryngoscope.* 1996;106:1047-1048.
4. Kridel RWH. Septal perforation repair. *Otolaryngologic Clinics of North America.* 1999;4:695-724.
5. Dedo HH. Transnasal mucosal flap rotation technique for repair of posterior choanal atresia. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001;124:674-82.
6. Weisman RA. Septal chondromucosal flap with preservation of septal integrity. *Laryngoscope.* 1989 ;99:267-71.
7. Baker SR. Nasal lining flaps in contemporary reconstructive rhinoplasty. *Facial Plast Surg.* 1998;14:133-44.
8. Drettner B, Lindholm CE. Experimental tracheal reconstruction with composite graft from nasal septum. *Acta Otolaryngol.* 1970;70:401-7.
9. Duncavage JA, Ossoff RH, Toohill RJ. Laryngotracheal reconstruction with composite nasal septal cartilage grafts. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1990;99:840-1.
10. Furstoss JA, Toohill RJ. Composite nasal septal autografts of the trachea. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1973;82:831-7.
11. Joki S, Toksala E, Saano V, Nuutinen J. Correlation between ciliary beat frequency and the structure of ciliated epithelia in pathologic human nasal mucosa. *Laryngoscope* 1998;108:426-30.
12. Armengot M, Garin L, Barona R, Montalt J, Basterra J. Laryngeal mucociliary transport: normal values and under the influence of anesthetics. An experimental study in rabbits. *Acta Otorhinolaryngol Belg.* 1994;48:41-4.
13. Rawi MM, Edelstein DR, Erlandson RA. Changes in nasal epithelium in patients with severe chronic sinusitis: A clinicopathologic and electron microscopic study. *Laryngoscope* 1998;108:1816-23.
14. Merkus FW, Verhoef JC, Schipper NG, Marttin E. Nasal mucociliary clearance as a factor in nasal drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev.* 1998;29:13-38.
15. Bootz F, Reuter G, Giebel W, Galic M. Mucociliary activity of free transplanted respiratory epithelium. *HNO* 1992;40:300-5.
16. Önerci M. Endoskopik sinüs cerrahisi. Ankara; Kutsan Ofset 1999.
17. Lale AM, Mason JDT, Jones NS. Mucociliary transport ant its assessment: a review. *Clin. Otolaryngol* 1998;23:388-96.
18. Bootz F, Reuter G. Regeneration of respiratory epithelia in the rat after free grafting. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1992;249:359-63.
19. Bootz F, Reuter G. Cellular differantiation after free grafting of respiratory epithelia. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1991;248:502-7.

20. Felix H, Holzmann D. Function and ultrastructure of cilia in primary ciliary dyskinesia. *Schweiz Med Wochenschr* 2000;130:699-704.
21. Narozny W, Sicko Z, Stankiewicz CZ, Przewozny T, Sicko EP. The effect of hyperbaric oxygen on nasal mucociliary transport. *Clin. Otolaryngol* 2002;27:140-6.
22. Green A, Austin PR, Logan A, Smallman LA, Drake-lee AB. Computerized measurement of ciliary beat frequency. *Journal of Medical Engineering & Technology* 1993;17:65-70.
23. Lindberg S, Cervin A, Runer T, Thomasson L. Recordings of mucociliary activity in vivo: Benefit of fast fourier transformation of the photoelectric signal. *Ann Otol Laryngol* 1996;105:734-45.
24. Hard R, Besch SR, Tristram D, Han J, Hicks W. Ciliary activity in differentiating and reactivated human respiratory epithelial cells. *Laryngoscope* 1999;109:103-7.
25. Min YG, Yun YS, Rhee CS, Sung MW, Lee KS, Ju MS et al. Effects of phenylephrine on ciliary beat in human nasal respiratory epithelium: quantitative measurement by video-computerized analysis. *Laryngoscope* 1998;108:418-21.
26. Rhee CS, Min YG, Lee CH, Kwon TY, Lee CH, Yi WJ et al. Ciliary beat frequency in cultured human nasal epithelial cells. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;110:1011-16.
27. Asahi K, Haruna S, Otori N, Yanagi K, Fukami M, Moriyama H. Saccharin test of maxillary sinus mucociliary function after endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope* 2000;110:117-22.
28. Prior MJ, Schofield K, Boivin CM, Anderson P, Drake-lee AB. Assessment of mucociliary transport in patients with chronic mucoid rhinitis. *Clin. Otolaryngol* 1999;24:242-6.
29. Şapçı T, Şahin B, Karavus A, Akbulut UG. Comparison of the effects of radiofrequency tissue ablation, CO₂ laser ablation, and partial turbinectomy applications on nasal mucociliary functions. *Laryngoscope* 2003;113:514-9.
30. Sun SS, Hsieh JF, Tsai SC, Ho YJ, Kao CH. Evaluation of nasal mucociliary clearance function in allergic rhinitis patients with technetium 99m-labeled macro aggregated albumin rhinoscintigraphy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002;111:77-9.
31. Boek W, Keleş N, Graamans K, Huizing EH. Physiologic and hypertonic saline solutions impair ciliary activity in vitro. *Laryngoscope* 1999;109:396-9.
32. Meseguer HD, Galvez ME. Nasal mucociliary transport in normal subjects. *An Otorrinolaringol Ibero Am.* 1994;21:503-19.
33. Passali D, Bellussi L, Bianchini Ciampoli M, De Seta E. Experiences in the determination of nasal mucociliary transport time. *Otolaryngol.* 1984;97:319-23.
34. Passali D, Cianpoli MB. Normal values of mucociliary transport time in young subjects. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 1985;9:151-6.
35. Wax MK, Ramadan HH, Ortiz O, Wetmore SJ. Contemporary management of cerebrospinal fluid rhinorrhea. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;117:197.

36. Darsonval V, Berthet V, Hubault P, Crouzet C, Fernandez L. Treatment of the sequelae of enucleation by septal chondro-mucosal composite graft. Report of 21 cases. *Ann Chir Plast Esthet.* 1997;42:594-602.
37. Garcia AS, Sulsenti G, Amado ML, Vidal JM. Septal perforations closure utilizing the backwards extraction-reposition technique of the quadrangular cartilage. *The Journal of Laryngology and Otology* 1999;113:721-4.
38. Ecker HA. Repair of nasal septal perforations. *Plastic and Reconstructive Surgery* 1999;103:1933-4.
39. Hier MP, Yoskovitch A, Panje WR. Endoscopic repair of nasal septal perforation. *The Journal of Otolaryngology* 2002;31:323-6.
40. Fernandez DN, Vokurka J, Chroboc V. Bone and temporal fascia graft for the closure of septal perforation. *The Journal of Otolaryngology* 1998;112:1167-71.
41. Benninger MS, Schmidt JL, Crissman JD, Gottlieb C. Mucociliary function following sinus mucosal regeneration. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1991;105:641-8.
42. Forsgren K, Stierna P, Kumlien J, Carlsoo B. Regeneration of maxillary sinus mucosa following surgical removal. Experimental study in rabbits. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1993;102:459-66.
43. Wilson R, Read R, Cole P. Interaction of *Haemophilus influenzae* with mucus, cilia, and respiratory epithelium. *JID* 1992;165:100-2.
44. Chilvers MA, McKean M, Rutman A, Myint BS, Silverman M, Callaghan O. The effects of coronavirus on human nasal ciliated respiratory epithelium. *Eur Resp J* 2001;18:965-70.
45. Forsgren K, Otori N, Stierna P, Kumlien J. Microvasculature, blood flow, and vasoreactivity in rabbit sinus mucosa after surgery. *Laryngoscope* 1999;109:562-8.
46. İnanlı S, Öztürk Ö, Korkmaz M, Tutkun A, Batman Ç. The effects of topical agents of fluticasone propionate, oxymetazoline, and 3% and 0.9% sodium chlorid solutions on mucociliary clearance in the therapy of acute bacterial rhinosinusitis in vivo. *Laryngoscope* 2002;112:320-5.
47. Min YG, Lee KS, Yun JB, Rhee CS, Rhyoo C, Koh YY et al. Hypertonic saline decreases ciliary movement in human nasal epithelium in vitro. *Otolaryngology Head and Neck Surgery* 2001;124:313-6.
48. Ünal M, Görür K, Özcan C. Ringer-lactate solution versus isotonic saline solution on mucociliary function after nasal septal surgery. *The Journal of Laryngology & Otology* 2001;115:796-7.
49. Ünal M, Seymen O. Laktat ringer ile izotonik NaCl'nin sıçan trakeasında mukosilier klirens hızı üzerine etkileri. *Kulak Burun Boğaz İhtisas Dergisi* 2001;8:190-3.
50. Jorissen M, Willems T, De Boeck K. Diagnostic evaluation of mucociliary transport: from symptoms to coordinated ciliary activity after ciliogenesis in culture. *Am J Rhinol* 2000;14:345-52.
51. Jorissen M, Willems T, Schueren B. Nasal ciliary beat frequency is age independent. *Laryngoscope* 1998;108:1042-7.
52. Yun YS, Min YG, Rhee CS, Jung IH, Koh YY, Jank TY et al. Effects of α -toxine of staphylococcus aureus on the ciliary activity and ultrastructure of human nasal ciliated epithelial cells. *Laryngoscope* 1999;109:2021-4.

53. Delaere PR, Liu Z, Delanghe G, Gyselen K, Jorissen M, Feenstra L.
Mucociliary clearance following segmental tracheal reversal. *Laryngoscope*
1996;106:450-6.