

Sıçanlarda Parafarengal Yöntemle Hipofizektomi

Kemal Aslan*, Teoman Cordan**, Muammer Doygun***, Kaya Aksoy****

ÖZET. Bu çalışmada 32 sıçanda hipofizektomi deney modeli oluşturmak amacı ile parafarengal yöntem ve mikrosürüjikal teknik kullanılarak hipofizektomi yapıldı. Yaşatılan sıçanlarda endokrin değişiklikler, farmakolojik ve histopatolojik olarak incelendi. Histopatolojik değişikliklerin literatür ile uyum gösterdiği, kandaki hormon seviyesinde görülen değişikliklerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü.

Anahtar Kelimeler .hipofizektomi.

Parapharyngeal Hypophysectomy in Rats

SUMMARY. In this study, purpose of the experimental model of hypophysectomy, parapharyngeal approach and microsurgical technique were used. Effect of hypophysectomy on endocrine organs and plasma hormone levels were investigated. Results were compared with the literature.

Key Words .hypophysectomy.

Sıçanlarda; ön beyin az gelişmesi nedeniyle hipofizer komponentlerle hipotalamusun arasında morfolojik ilişkilerde farklılıklar olmasına rağmen, hipofiz kompleks yapısının ana özellikleri insanlardakine benzer¹.

Bu nedenle, hipofiz beziyle, hipotalamus ve hedef organların ilişkilerini incelemek amacıyla eksperimental seviyede deney hayvanlarından yararlanılabilmektedir.

Olivecrona'nın literatür taramasında ilk eksperimental hipofizektomiyi temporal girişimle Viktor Horsley'in 1886'da uyguladığı belirtilmektedir². Buccal girişimle hipofizektomi ise Smith'in literatür taramasına göre Aschner tarafından ilk defa uygulanmıştır³. Smith (1930) ve Weisschedel (1944) hipofizektomi konusunda parafarengal girişimi geliştirmişlerdir³.

Daniel ve arkadaşlarının sıçanda büyüme ve endokrin organlar üzerine hipofizektominin etkilerini

gösteren yayınları da konunun aydınlanmasında önem taşımaktadır^{1,4}.

Çalışmamızın amacı parafarengal yöntemle hipofizektomi yapılarak deney modeli oluşturmak ve daha sonra transplantasyonda dahil olmak üzere çeşitli araştırmalar için hipofizektomili laboratuvar hayvanı yaşatmaktır.

Çalışmamızda bu amaçla; sıçanlarda deney modeli oluşturularak postoperatif endokrin bezlerindeki histopatolojik değişiklikler ve hormon değişiklikleri incelendi.

Materyal ve Metod

Bu çalışma, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Merkezi Nöroşirürji ameliyathanesinde, steril şartlar altında, mikrosürüjikal yöntemler kullanılarak yapıldı.

Deneyde kullanılan hayvanlar Wistar cinsi 250-300 g ağırlıkta erkek sıçanlardı. Deney başlangıcında 18-20 haftalıktı.

Deneylerde toplam olarak 45 sıçan kullanıldı. Yaşayan 20 sıçan değerlendirmeye alındı. Çalışma iki gruba ayrılarak yapıldı.

* Uzm. Dr.; Uludağ Ü. Tıp Fak. Nöroşirürji ABD.

** Prof. Dr.; Uludağ Ü. Tıp Fak. Nöroşirürji ABD.

*** Yard. Doç. Dr.; Uludağ Ü. Tıp Fak. Nöroşirürji ABD.

**** Doç. Dr.; Uludağ Ü. Tıp Fak. Nöroşirürji ABD.

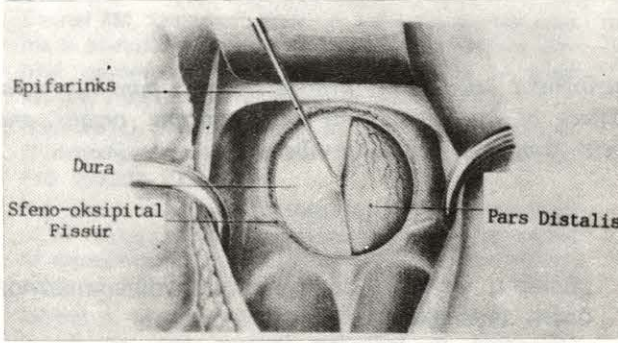
Geliş Tarihi: 13.8.1992

Kabul Tarihi: 25.11.1992

a) Deneş Grubu (DG): Toplam 10 sıçandan ibaret olup, parafarengal yöntemle hipofizektomi uygulandı.

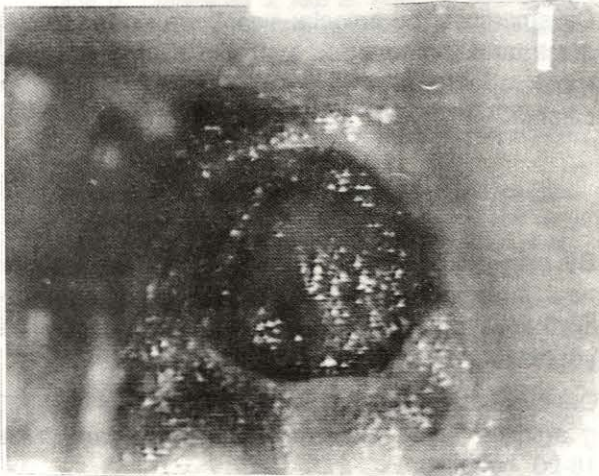
b) Kontrol Grubu (KG): Toplam 10 sıçandan ibaret olup, deneş grubundaki aynı cerrahi işlemler yapıldı, ancak hipofizektomi uygulanmadı.

Sıçanlar intraperitoneal sodium thiopental (30 mg/kg) verilerek uyutuldu. Supin pozisyonda tespit edildi. Orta hat cilt ensizyonu ile mandibular bölgeden sternum yakınına kadar cilt, keskin ve künt disseksiyonla iki yana ayrıldı. Ortaya çıkan submandibular gland ve ön servikal adaleler orta hattan kesildi ve trakeotomi kanülü kondu. Derin boyun adaleleri küçük bir pamuk tamponla disseke edilerek sfenookspial fissür ortaya çıkarıldı. Fissürde içine alacak şekilde resimde görüldüğü gibi trepanasyon yapıldı (Resim: 1). Dura açıldığında pembemsi rengi ve üzerinde görülen portal damarlar sayesinde kolaylıkla pars distalis görüldü.



A

(Olivecrona H, Tönnis W: *Handbuch Der Neurochirurgie* pp 147-176, 1968 Fig: 114)

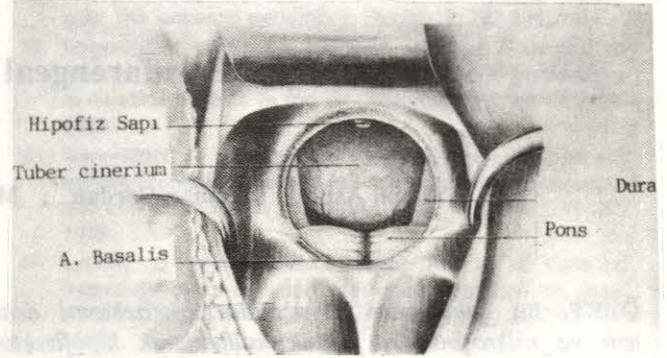


B

Resim: 1

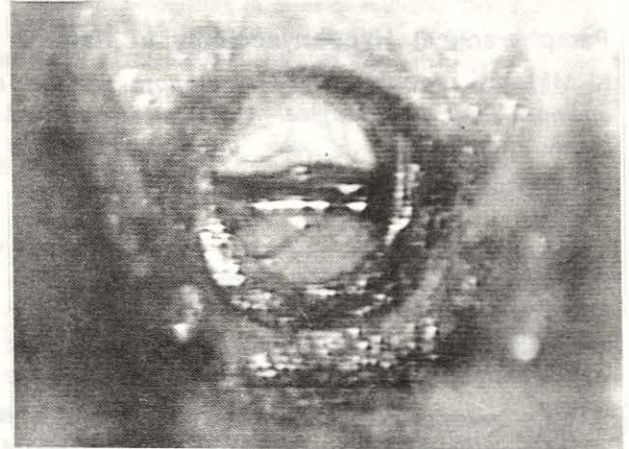
Trepanasyon yapıldıktan sonra dura ve pars distalisin (Anterior lobe) şematik ve operasyon sırasındaki görünümü

Hipofizin aspirasyon ile çıkartılması sırasında tuber cineriumun, baziler arterin ve ponsun zedelenmesine özen gösterilerek hipofiz dokusu aspire edildi (Resim: 2).



A

(Olivecrona H, Tönnis W: *Handbuch Der Neurochirurgie* pp. 147-176, 1968 Fig: 115)



B

Resim: 2

Hipofizektomi sonrasında tuber cinerium, pons ve baziler arterin şematik ve operasyon sırasındaki görünümü

Postoperatif trakeal aspirasyon uygulandı. Trakeostomi kanülü 2-3 saat sonra çıkartıldı. İntraperitoneal dengeli elektrolit mayi ve antibiotik tedavisine başlandı.

Deneş ve kontrol grubundaki denekler postoperatif 10. günde dekapite edildiler. Sıçanların her birinin tiroid, adrenal bezler, testisler ve böbrekleri alındı ve H&E. ile boyanarak histolojik incelemeleri ve farmakolojik inceleme amacıyla da deneş ve kontrol grubu sıçanların dekapite edildikleri sırada kanları alındı. Growth Hormon (GH), prolaktin (PRL), adrenokortikotrop Hormon (ACTH) ve Tiroid Stimulan Hormonları (TSH) ölçüldü. Hormon değerleri varyans analiz testi ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular

Parafarengal girişimle 32 erkek sıçana hipofizektomi uygulandı. 13 sıçana ise aynı cerrahi girişim yapılmasına rağmen hipofizektomi uygulanmadı. Çalışmada kullanılan toplam 45 sıçandan 10 deney grubu ve 10 kontrol grubu dışındaki 25 sıçan peroperatuar ve postoperatuar dönemde kaybedildi. Deney dışı bırakılan bu sıçanlarda ise ölüm nedenleri olarak; karotid arterin yaralanması (% 22), larynx spazmı ve aşırı akciğer sekresyonu (% 15.4), beslenme yetersizliği (% 6.6), muhtemelen operasyon stresine bağlı gastro-intestinal kanama (% 4.4), enfeksiyon (% 6.6) oranında saptandı.

Deney grubu sıçanların tümünün beyinlerinin incelenmesinde makroskopik ve mikroskopik olarak hipofizektominin tam olarak yapıldığı görüldü. Histolojik sonuçların hedef organlara göre ayrı ayrı incelenmesinde ise;

Böbrekler: Glomerüllerde ödem sonucu şişme ve loplama ile mesankial hücrelerde artış, proksimal konvolut tüp epitellerinde şiddetli parenkim dejenerasyonu ve kısmi desquamasyon saptandı. İnterstisyel dokuda fokal mononükleer hücre infiltrasyonu ve hemosiderozis görüldü.

Testisler: Tubulus seminiferus epitellerinde ileri derecede hidropik dejenerasyon, fokal nekroz ve dökülmeler mevcuttu. Spermatogenez durmuştu.

Tiroid: Fazlaca koloidal sekret birikimi sonucu glandlar genişlemiş, özellikle bezin periferindeki alveoller kistik bir hal almışlardı. Bez epitellerinde yassılaşma staza bağlı bir atrofiyi akla getirmekteydi. Bezler arası stromal dokudaki damarlarda hiperemi ve bazı kısımlarda küçük kanamalar saptandı.

Adrenal Bezler: Granüloza ve fasikülata kısımlarındaki bez hücrelerinde parenkim ve hidropik dejenerasyonlar sonucu hücre nekrozları (karyopiknoz, karyoreksis ve bazen de karyoliz) ile medüller bölgede kromaffin hücrelerde fazla olmak üzere dejeneratif değişimler dikkati çekmekteydi.

Kontrol grubundaki sıçanların incelenen organlarında patoloji saptanmadı.

Farmakolojik incelemelerde ise GH değerleri kontrol grubunda ortalama 6.4 ± 1.5 iken, deney grubunda ortalama 3.2 ± 1.4 olup hipofizektomi sonrası % 50 düşme saptandı. PRL değerleri kontrol grubunda ortalama 13 ± 2.3 iken deney grubunda ortalama 7.2 ± 2.5 olup hipofizektomi sonrası % 45 düşme gözlemlendi. ACTH değerleri kontrol grubunda ortalama 42.9 ± 6.7 iken, deney grubunda ortalama 22.7 ± 11 olup hipofizektomi sonrası % 47 düşme saptandı. TSH değerleri kontrol grubunda ortalama 3.05 ± 0.8 iken deney grubunda ortalama 1.1 ± 0.5

olup hipofizektomi sonrası % 64 oranında düşme tespit edildi (Tablo: I).

Tablo: I - Grupların hormon değerleri ve istatistiksel değerlendirme

Gruplar	No.	HORMON DEĞERLERİ			
		GH	PRL	ACTH	TSH
Kontrol Gr.	10	6.4 ± 1.5	13 ± 2.3	42.9 ± 6.7	3.05 ± 0.8
Deney Gr.	10	$3.2 \pm 1.4^*$	$7.2 \pm 2.5^*$	$22.7 \pm 11^*$	$1.1 \pm 0.5^*$

* p < 0.001

Tartışma

Temporal girişimle hipofizektomide komşu beyin bölgelerine, okulomotor ve optik sinire olan travmalar, karotis arter yaralanmaları, sınırlı bir açılım nedeniyle hipofizin total eksize edilememesi ve yüksek ölüm gibi nedenler dolayısıyla ideal bir girişim değildir. Bu nedenle buccal girişim kullanılmış^{2,3}. Daha sonraları bu yöntem geliştirilerek anterior servikal mikroşirürjikal girişim olarak yayınlanmıştır⁵. Ancak sıçanlarda rima orisin küçüklüğü, hipofizden rimaya olan mesafe, girişim sırasında trakeostomi yapılmaması nedeniyle uzun süre traksiyon altında kalan trakeada postoperatif gelişen spazm ve oluşan sekresyonun temizlenememesi bu yöntemin dezavantajı olmuştur.

Bizim çalışmamızda kullandığımız parafarengal yöntemde ise operasyon sırasında kranium içindeki serebral yapılara kesinlikle hiçbir zarar verilmekte ve total hipofizektomi yapılabilmektedir. Trakeostomi sayesinde operasyon sırasında ve sonrasında respiratuar pasajdaki sekresyonun rahatça aspire edilebilmesi sıçanda oluşabilecek solunum problemlerini engellemektedir. Trakeostomi açılması, peroperatuar ve erken postoperatuar dönemde sık aspirasyon yapılmasına rağmen sıçanlar dekanüle edildikten sonra ortaya çıkan solunum zorluğu ve aşırı akciğer sekresyonu nedeniyle 7 sıçan (% 15.4) kaybedilmiştir. Yüksek basınçlı aspiratörle yapılan aspirasyonun akciğer sekresyonunu artırdığı gözlenmiştir.

Operasyon sırasında mikroskop altında dikkatli bir disseksiyon sonucu karotis arterin yaralanmasının önlenmesi ve basisfenoidin drille açılması sırasında oluşabilecek kanamaların bone wax'la hızla durdurulması sıçanların hemorajik şok sonucu ölümlerini engellemektedir^{2,3}. Bizim çalışmamızda da bu kanamalar sonrası 10 sıçan (% 22) kaybedilmiştir.

Bu tip cerrahi girişim sonrası erken devrede başlanılan intraperitoneal dengeli elektrolit sıvı replasma-

nı beslenme yetersizliğinin ortaya çıkışını önlemektedir^{2,3}. İntraperitoneal dengeli elektrolit mayi replasmanı yapmamıza rağmen yine de beslenme yetersizliği sonucu 3 sıçan (% 6.6) kaybedilmiştir. 3 sıçanda yaptığımız otopside operasyon sahasında yaygın enfeksiyon saptanmıştır^{6,7}.

Operasyondan sonra ortaya çıkan kesinleşmiş etkiler, literatürde büyümenin durması, libido kaybı, genito-üriner sistem, tiroid ve adrenal korteks atrofi, böbrekler, karaciğer ve dalakta normal ağırlık artışının azalması, operasyon sonrasında uzun bir sürede gelişen kaşeksi ve yaşam süresinin kısaltılması olarak belirtilmektedir^{1,3,4,8-12}. Ayrıca hipofizektomi sonrasında tiroid epitelinde atrofi, kolloid içeriğinde kısmen artış saptandığı bildirilmektedir^{1,3,4,12,13}. Bizim çalışmamızda da hipofizektomi sonrası aynı bulgular saptanmıştır.

Değişik çalışmalarda adrenal bezdeki atrofının büyük oranda kortekste ve kısmen de medullada ortaya çıktığı, hücresel diziliminin bozulması sonucu zona fasikülatanın tanınamaz hale geldiği ifade edilmektedir^{1,3,12,13,14}. Çalışmamızda literatüre uygun olarak zona fasikülata hücre nekrozu ve medullada kromafin hücrelerde fazla olmak üzere dejeneratif değişimler saptanmıştır.

Araştırmalarda postoperatif testislerin şekillerini kaybettiği, atrofi geliştiği, tübüllerinin boyutlarının azaldığı ve spermatogenezin durduğu bildirilmektedir^{1,3,4,12,13}.

Serimizde testislerinde atrofi, tubulus seminiferus epitellerinde ileri derecede hidrobik dejenerasyon, fokal nekroz ve dökülmeler yanında, spermatogenezin durmuş olduğunu ve bu bulguların literatürle uyum gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca postoperatif böbreklerin proksimal tubuluslarının epitellerinde literatürde de belirtildiği şekilde dejeneratif değişiklikler saptandı.

Hipofizektomi sonrası 10. günde dekapite edilen deney ve kontrol grubu erkek sıçanların Growth hormon, prolaktin, ACTH ve TSH hormonlarının kan düzeylerinin her hormon için ayrı ayrı karşılaştırılarak yapılan değerlendirme varyans analiz testi ile istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmış bulundu ($p < 0.001$). Bu sonuç opere ettiğimiz sıçanlarda hipofizektomiye tam olarak gerçekleştirdiğimizi kanıtlayan diğer bir olgudur. İncelenen literatürlerde sıçanların preoperatif ve postoperatif kantitatif hormon değerleri numerik olarak verilmemektedir.

Sonuç olarak parafarengial girişimin diğer hipofizektomi metodlarına göre cerrahi tecrübe edinildiğinde daha avantajlı olduğu total hipofizektominin kesin olarak gerçekleştirilebildiği ve kolay uygulanabilir olduğu gözlenmiştir.

Yard. Doç. Dr. Muammer DOYGUN
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroşürüji ABD
Tel. No: 4428081 Fax No: 4428034
16059 Görükle / BURSA

Kaynaklar

1. Daniel PM, Prichard MML: Studies of the hypothalamus and pituitary gland. Acta Endocrinologica 80: 41-210, 1975.
2. Olivecrano H, Tönnis W: Beziehungen zwischen der beiden hypothalamo-hypophysären systemen. in Handbuch Der Neurochirurgie. Olivecrano H, Tönnis W (eds). Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York pp 147-176, 1968.
3. Smith PE: Hypophysectomy and a replacement threpy in the rat. Amer J Anat 45: 205-273, 1930.
4. Daniel PM, Duchen LW, Prichard MML: Some effects of pituitary stalk section and of hypophysectomy on the endocrine organs and growth of rats. Quart J Exp Phsiol 49: 243-257, 1964.
5. Rosenblum BR, Oldfield EH: Anterior cervical microsurgical approach for exposure of the pituitary and infundibulum in primates: Technical note. Neurosurgery 20: 615-622, 1968.
6. Kalden JR, Evans MM, Irvine WJ: The effect of hypophysectomy of the immune response. Immunology 18: 671-679, 1970.
7. Nagy E, Berczi I: Immunodeficiency in the hypophysectomized rats. Acta Endocrinologica 89: 530-537, 1978.
8. Berlin NI, Vandyke DC, Sırı WE, Williams CP: The effect of hypophysectomy on the tottal circulating red cell volume of rat. Endocrinology 47: 429-435, 1950.
9. Beznak M: Hemodinamic changes in hypophysectomized rats. Circulation Resarch 7: 907-916, 1959.
10. Bozzini CE: Decrease in the number of erytrogenic elements in the blood-forming tissues as the cause of anemia in the hypophysectomized rats. Endocrinology 77: 977-984, 1965.
11. Crafts RC, Meineke HA: Decreased oxygen need as a factor in anemia of hypophysectomized animals. Proc Soc Exp Biol Med 95: 127-131, 1957.
12. Daniel PM, Duchen LW, Prichard MML: The effect of transection of the pituitary stalk on the cytology of the pituitary gland of the rat. Quart J Exp Phsiol 49: 235-242, 1964.
13. Adams JH, Daniel PM, Prichard MML: Sone effects of transection of the pituitary stalk. British Med J 2: 1619-1625, 1964.