

SİNÜZİT TEDAVİSİNDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR*

Alper TUTKUN, Çağlar BATMAN, Selçuk İNANLI, Ahmet KOÇ,
Cüneyt ÜNERİ, Mehmet Ali ŞEHİTOĞLU

ÖZET

Sinüzit tedavisinde antibiyotiklere ek olarak topikal nazal steroidlerin etkisi çift kör yöntemle araştırılmıştır. Randomize olarak ayrılan iki gruba 3 veya 4 hafta boyunca amoksisilin-klavulanik asit ile birlikte budesonid veya plasebo nazal sprey uygulanmıştır. İki grupta da klinik semptomlar anlamlı olarak azalmıştır. Antibiyotiklere ek olarak verilen budesonidin semptomların iyileşme sürelerine etkisi, seçilmiş hastalarda daha fazla olmuştur. Ancak iki grup arasında, araştırılan spesifik semptomlar açısından istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

SUMMARY

New approaches to the treatment of sinusitis.

The efficacy of topical nasal steroid spray combined with antibiotic for the treatment of sinusitis was studied in a double blind trial. Two randomly assigned groups were treated with amoxicillin-clavulanic acid associated with topical nasal steroid spray of either budesonide or placebo to each nostril twice a day for 3 to 4 weeks. Clinical symptoms and signs decreased significantly in both treatment groups. Even though we observed a trend towards shorter duration of symptoms in the budesonide group, the difference between study groups was not statistically significant.

GİRİŞ

Akut sinüzit her yaşta görülebilen paranasal sinüslerin infeksiyöz bir hastalığıdır. Allerji, sinüzitin etyopatogenezinde önemli bir rol oynamaktadır (2). Allerjik nedenlerden dolayı sinüs mukozasının inflamasyonu ve ödemi, sinüs ostiumunu bloke etmekte ve geride oluşan staz infeksiyon gelişimini kolaylaştırmaktadır. Son yıllarda sinüzit tedavisinde antibiyotiklerin yanında giderek artan oranlarda anti-inflamatuvar ilaçlar üzerinde durulmaktadır (6, 13).

Bu çalışmada sinüzitli hastalarda amoksisilin-klavulanik asit tedavisine ek olarak çift kör yöntem ile budesonid topikal nazal sprey, plasebo ile karşılaştırılmış; semptomların düzelmesinde aktif ilacın etkinliği araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Akut sinüzit veya kronik sinüzitin akut eksaserbasyonu tanısı konulan 163 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. 3 ila 55 yaş arasında değişen hastalarımızın 90'ı erkek,

* 9. Türkiye Antibiyotik ve Kemoterapi (ANKEM) Kongresinde sunulmuştur (19-25 Haziran 1994, Ürgüp). Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak-Burun-Bogaz Anabilim Dalı, İstanbul.

73'ü bayandı. Ortalama yaş 15.2+SD olarak bulundu. Genel sağlık problemleri olan, hamile, koopere olmayan, başka ilaçlar kullanan, 3 yaşın altındaki ve 55 yaşın üzerindeki hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Her hastadan anamnez alınmış ve klinik muayene yapılmıştır. Kulak burun boğaz muayenesi anterior ve posterior rinoskopi ve gerekli olduğu durumlarda 0 ve 30 derece endoskop ile yapılmıştır. Sinüzit tanısı anamnez, KBB muayenesi ve pozitif sinüs radyografileri ile konmuştur (Waters, Caldwell grafipleri). Sinüs radyografilerinde opasite, hava-sıvı seviyesi ve 5 mm'den kalın mukozal kalınlaşmanın tespit edilmesi sinüzit tanısı için pozitif olarak değerlendirilmiştir.

Hastaların semptomları iyi, orta ve şiddetli olarak sınıflandırılarak ve her gün semptomlarının bu sınıflamaya göre işaretlenmesi istenerek düzelmesi gözlenmiştir. Bu semptomlar içine başağrısı, burun akıntısı, postnazal akıntı, öksürük, yüzde ağrı ve hastanın diğer semptomları dahil edilmiştir. Her hastaya standard antibiyotik tedavi olarak amoksisilin-klavulanik asit 40 mg/kg/gün üç dozda ve çift kör yöntem ile budesonid 50 mg 2 puf/gün nazal sprey veya plasebo sprey verilmiştir. Tedavi 3 ila 4 hafta arasında sürmüş, hastalar haftalık kontroller ile takip edilmiştir. Amoksisilin-klavulanik aside bağlı gastrointestinal şikayetler nedeni ile 4 hasta ve tedaviye düzenli olarak devam etmeyen 15 hasta çalışmadan çıkarılmıştır (19/163, % 11). Tedaviye yanıt, ön planda klinik değerlendirmeler ve radyolojik kontroller ile belirlenmeye çalışılmış, semptomların tamamen düzelmesi, klinik muayenede infeksiyon görülmemesi iyileşme olarak değerlendirilmiştir. Hastaların bir kısmına prick deri testi ve serumda IgE tayinleri yapılmıştır.

BULGULAR

İzlenen toplam 144 randomize hasta deşifre edildiğinde 72'sinin amoksisilin-klavulanik asit ve budesonid grubuna, diğer 72'sinin ise amoksisilin-klavulanik asit ve plasebo grubuna ait olduğu görülmüştür. İki grup yaş, cinsiyet ve ortalama tedavi süresi dağılımı açısından benzer yapıda bulunmuş, fakat atopik karakter taşıyan hastaların budesonid grubunda daha fazla olduğu görülmüştür (10 hasta). Budesonid grubundaki 72 hastanın 64'ü (% 89), plasebo grubundaki 72 hastanın ise 58'i (% 81) klinik olarak düzelmiştir.

Toplam 138 hastada postnazal akıntı, 124 hastada burun akıntısı, 118 hastada başağrısı, 94 hastada öksürük, 52 hastada daha önce geçirilmiş sinüzit hikayesi, 48 hastada ise aktif veya pasif sigara içme öyküsü tespit edilmiştir (Tablo 1).

Plasebo grubunda 3 hastanın prick deri testi pozitif çıkmış, bu 3 hastanın ikisi klinik olarak düzelirken, biri düzelmemiştir. IgE düzeyi yüksek olan bir hastada da düzelme izlenmemiştir (Tablo 2).

Budesonid grubunda ise 8 hastada prick deri testi pozitif bulunmuş ve bunlardan ikisi iyileşmemiştir. İkisinde prick testi de pozitif olan 4 hastada artmış IgE saptanmış, bu hastalarda iyileşme izlenmiştir (Tablo 2).

Tablo 1. 144 hastadaki semptomlar ve bulgular.

Semptom/bulgu	Sayı	(%)
Postnazal akıntı	138	(96)
Burun akıntısı	124	(86)
Başağrısı	118	(82)
Öksürük	94	(65)
Geçirilmiş sinüzit	52	(36)
Sigara içme veya içilen ortamda bulunma	48	(33)
Yüzde ağrı	32	(22)

Tablo 2. Plasebo ve budesonid gruplarındaki atopik hastalar.

Grup	Sayı	Atopik özellikler	Sonuç
Plasebo	2	Prick +	iyileşti
	1	Prick +	iyileşmedi
	1	Artmış IgE	iyileşmedi
Budesonid	4	Prick +	iyileşti
	2	Prick +	iyileşmedi
	2	Artmış IgE	iyileşti
	2	Prick+, artmış IgE	iyileşti

Budesonid grubunda tedavinin başlangıcından itibaren burun akıntısının düzelme süresi ortalama 8.41 gün olarak bulunmuş, öksürük, başağrısı ve postnazal akıntı için ortalama süreler sırası ile 6.63, 6.68, 11.97 gün olarak saptanmıştır. Plasebo grubunda ise burun akıntısı, öksürük, başağrısı ve postnazal akıntı ortalama süreleri sırası ile 9.50, 6.48, 7.52 ve 12 gün olarak belirlenmiştir. Semptomların düzelme süreleri yönünden iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 3, student t test).

Tablo 3. Plasebo ve budesonid gruplarında ortalama semptom süreleri (gün).

Grup	Burun akıntısı	Öksürük	Başağrısı	Postnazal akıntı
Plasebo	9.50	6.48	7.52	12
Budesonid	8.41	6.63	6.68	11.97
	p>0.511	p>0.9373	p>0.2839	p= 1

Budesonid grubunda tespit edilen % 89 iyileşme oranı, plasebo grubunda % 81 olarak saptanmış, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

TARTIŞMA

Sinüzit genellikle bir üst solunum yolu infeksiyonunu takiben, nazal anatomik varyasyonlara, yetersiz tedaviye, immunolojik yetersizliğe ve diğer edinsel veya genetik mukosilier disfonksiyonlara bağlı olarak ortaya çıkabilir. İnflamatuvar cevap sinüs mukozasının ödemine, ostiumunun tıkanmasına, staz gelişimine ve mukosilier

klerensin bozulmasına neden olur (8, 10-12). Mukosilier klerens özellikle maksiller sinüste çok önemlidir, çünkü maksiller sinüsün temizlenmesi sadece mukosilier transporta bağlıdır. Mukozal ödemde bu transport bozularak bakterilerin kolaylıkla çoğalmasına ve infeksiyon gelişimine yol açar (3).

Çalışmamızda amoksisilin-klavulanik asit sinüzit tedavisinde etkili ve geniş spektrumlu olduğu için seçilmiştir (1). Budesonid grubundaki % 89, plasebo grubundaki % 81 iyileşme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. İki grup arasında atopik hasta dağılımı düzensiz olmasına rağmen, budesonid ile tedavi edilen atopik hastalarda (8/10) plasebo ile tedavi edilenlere kıyasla (2/4) daha fazla bir düzelme izlenmiştir. Plasebo grubundaki atopik hastaların yetersiz sayısı anlamlı bir sonuca erişilmesini önlemektedir.

49 hastaya IgE ve/veya prick deri testi uygulanmış, 14'ü (% 28) allerjik olarak bulunmuştur. Allerjik rinit ve sinüzitin aynı hastada bulunma olasılığına % 25 ile %70 arasında değişen oranlar verilmektedir (4).

Bir çalışmada allerji kliniğine başvuran kronik respiratuvar semptomlu çocuk hastalarda kronik sinüzit prevalansı aranmış, % 59 hastada pozitif prick deri testi ve % 25 hastada kronik astma tespit edilmiş, % 63 hastada kronik sinüzit bulunmuştur. Burun akıntısı, öksürük ve hapşırma semptomlarının kronik sinüzit tanısında % 95 oranında özgüllüğü, % 38 oranında duyarlılığı olduğu bildirilmiştir (7).

Bir çalışmada, 2 hafta süre ile deksametazon, tramazolin ve neomisin spreyler ile antibiyotik eklenmeden deksametazon ve tramazolin veya plasebo sprey kullanılmış, tedaviye yanıt oranı deksametazon, tramazolin ve neomisin için % 62, deksametazon ve tramazolin için % 60 ve plasebo için % 12 olarak bildirilmiş; iki aktif tedavi arasında fark olmamasının nedeninin sinüzit tedavisindeki en önemli bölümün mukozal inflamasyonunun azaltılması ve konak klerens mekanizmasının düzelmesinin sağlanması olduğu belirtilmiştir (10). Eğer bu düzelme sağlanırsa, antibiyotik kullanımına gerek olmayabilir.

Benzer bir çalışmada antibiyotiklere ek olarak verilen topikal nazal kortikosteroidlerin semptomların düzeltilmesinde global faydalı olduğu belirtilmiştir (6).

Allerjik sinüzitlerde sinüs mukozasının histolojik incelenmesinde, mukozanın plazma hücreleri ve eozinofiller tarafından infiltrasyonu gösterilmiştir. İmmunofloresan boyamalar ile tüm dokuda plazma hücreleri içinde dağılmış durumda IgE bulunmaktadır. Bazal membranın epiteliyal yüzü boyunca da kalın lineer IgD boyanması tespit edilmiştir (9).

Nazal sekresyonun lokal mukozal defansta önemli fonksiyonları olan pek çok protein içerdiği belirtilmektedir. Konak savunma moleküllerinin çoğu mukoza altı bezlerde seröz hücrelerde sentezlenmekte ve salgılanmaktadır. Seröz hücreler mukoz membranlarda antimikrobiyal rezidiv hücrelerdir. En son yayınlarda seröz hücre sekresyonunun rekürren sinüzitlerde anormal olduğu ve etkili sinüzit tedavisinin bu sekretuar anormallığı düzelterek iyileşme sağlandığı belirtilmektedir (5).

Sinüzit tedavisinde yardımcı tedavi alternatifleri de bildirilmektedir (13):

- Üst solunum yolu viral infeksiyonlarının önlenmesi (immunizasyon, hijyenik temizlik vb.),
- Rinoviral replikasyonun önlenmesi, suprafizyolojik nazal hipertermi ile mediatör salınımının engellenmesi,

- Topikal alfa-agonistler ve egzersiz ile sinüs ve nazal ventilasyonun artırılması,
- Mukus viskozitesinin düşürülmesi ile mukosilyer klerensin artırılması (serum fizyolojik, mukoregülatörler, silier stimulanlar, adenosin trifosfat vb.),
- Sellüler inflamasyonun modülasyonu ve supresyonu (eozinofilik, bazofilik, nötrofilik) topikal nazal kortikosteroidler.

Uygulanan anti-inflamatuvar tedavi özellikle allerjik hastalarda sinüzit profilaksisinde çok faydalı olmaktadır. Bu tedavi atak intervallerini uzatmakta ve kronikleşmeyi engellemektedir. Üst solunum yolu infeksiyonlarını ve sinüzitleri engelleyerek allerjik astma şiddetini ve oluşumunu da önlemektedir. Bu klinik oluşumların tedavisinde ve profilaksisinde, bu ilaçlarla ilgili yeni çalışmalar yapılması gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Calhoun K: Diagnosis and management of sinusitis in the allergic patient, *Otolaryngol Head Neck Surg* 107: 850 (1992).
2. Camacho AE, Cobo R, Ote J, et al: Clinical comparison of cefuroxime axetil and amoxicillin/clavulanate in the treatment of patients with acute bacterial maxillary sinusitis, *Am J Med* 93: 271 (1992).
3. Draf W: *Endoscopy of the Paranasal Sinuses*, s.28, Springer Verlag, Berlin (1983).
4. Furukawa CT: The role of allergy in sinusitis in children, *J Allergy Clin Immunol* 90: 515 (1992).
5. Kaliner MA: Human nasal host defense and sinusitis, *J Allergy Clin Immunol* 90: 424 (1992).
6. Meltzer EO, Orgel HA, Backhaus JW, Busse WW, Druce HM, Melzger WJ, Mitchell DQ, Selner JC, Shapiro GG, Van Bavel JH, et al: Intranasal flunisolide spray as an adjunct to oral antibiotic therapy for sinusitis, *J Allergy Clin Immunol* 92: 812 (1993).
7. Nguyen KL, Corbett ML, Garcia DP, Eberly SM, Massey EN, Le HT, Shearer LT, Karibo JM, Pence HL: Chronic sinusitis among pediatric patients with chronic respiratory complaints, *J Allergy Clin Immunol* 92: 824 (1993).
8. Reimer A, Von Mecklenburgh C, Toremalm NG: The mucociliary activity of the upper respiratory tract. III. A functional and morphological study on human and animal material with special reference to maxillary sinus disease, *Acta Otolaryngol (Suppl)* 355: 1 (1978).
9. Spector SL: The role of allergy in sinusitis in adults, *J Allergy Clin Immunol* 90: 518 (1992).
10. Sykes DA, Wilson R, Chan KL, Mackay IS: Relative importance of antibiotic and improved clearance in topical treatment of chronic mucopurulent rhinosinusitis, *Lancet* I: 359 (1986).
11. Wilson R, Sykes DA, Currie DC, Cole PJ: Beat frequency of cilia from sites of purulent infection, *Thorax* 41: 453 (1986).
12. Wright D: Pathology of chronic sinusitis, "J Ballantyne (ed): *Scott-Brown's Disease of the Ear, Nose and Throat*, Vol 3" 4. baskı kitabında s.274, Butterworth, London (1979).
13. Zeiger RS: Prospects for ancillary treatment of sinusitis in the 1990's, *J Allergy Clin Immunol* 90: 478 (1992).