

Topikal antibiyotik ile yapılan diğer tedavilere karşı, büyük parçacıklı nebulizör yoluyla yapılan kronik refrakter rinosinüzit tedavisi: Kontrollü çalışma sonuçları

MARTIN Y. DESROSIERS, MD, ve MILAGROS SALAS-PRATO, PHD, Montreal, Quebec, Kanada

AMAÇ: Tıbbi ve cerrahi tedaviye karşı kronik refrakter rinosinüziti olan hastalarda nebulize topikal saline-tobramycin solüsyonunun etkinliğini incelemek.

ÇALIŞMA DÜZENİ VE ORTAMI: Endoskopik sinüs cerrahisinin rahatlama sağlayamadığı yirmi hasta, akabinde 4 haftalık bir gözlem periyodunun olduğu, randomize, çift-kör, nasal yollara geniş parçacıklı nebulizör aparatı vasıtasıyla 4 hafta boyunca günde üç kez uygulanacak tobramycin-saline solüsyonu veya sadece saline solüsyonu deneyine girdiler. Semptomların sonuç ölçümleri, yaşam kalitesi ve sinüs mukozasının endoskopik yönleri değerlendirildi.

BULGULAR: Her iki tedavi de iyi tolare edildi ve belirtilerde, yaşam kalitesinde ve mukozal yönden eşit gelişim sağladı. Tobramycin-saline solüsyonu tedavisi, ağrıda daha hızlı iyileşme gösterdi ancak burun tıkanıklığına sebep oldu.

SONUÇ: 4 haftalık geniş parçacıklı nebulize aerosol tedavisi, cerrahi ve tıbbi tedavilere refrakter olan rinosinüzit hastalarında semptomatojoliyi ve hedef parametreleri iyileştirir. Tobramycin katkısının az bir faydası olduğu gözlenir. Bu etkinin mekanizması açıklanamamıştır.

ÖNEMİ: Geniş parçacıklı nebulize aerosol tedavisi, rinosinüzite refrakter olan hastalara güvenli ve etkili bir hastalık yönetimi sunabilir. (Otolaryngol Head Neck Surg 2001;125;265-9.)

Bahsedildiği üzere¹ akut ve kronik rinosinüzit tedavisindeki mevcut tedavi yöntemleri: antibiyotikler, dekonjestanlar, mukolitikler ve topikal kortikosteroidleri içine alır. Bu geleneksel tıbbi tedavilere dayanıklı sinüs hastalıkları, genellikle endoskopik sinüs cerrahisi (ESC) ile kontrol edilir. ESC, epey başarılı bir tedavi yaklaşımıdır ve başarı oranı, daha önceki hastalığın⁴ ağırlığı düşünülürken, 1 ila 3 yıl arasındaki takip eden süreçte^{2,3} hastaların yaklaşık %76'sında tutarlı bir rahatlama sağlayabilmektedir. Bu rakam, yine de ciddi oranda bir hasta sayısının ESC sonrası durumlarının değişmediğini gösterir. Yeterli araştırmalara ve tedavilere rağmen bu hastalarda, sürekli mukozal ödem, burun arkası sızıntısı ile nazal salgılama veya normal iyileşme periyodu olan 6-8 haftanın sonrasına sarkan sürekli yüz rahatsızlığı görülmektedir. Bu şaşırtıcı bir durumdur, çünkü sinüs borusunda bir engel yoktur, maksiler sinüs ostiyası açık görünür ve etmoit boşlukları engelleyici sineşiler olmadan oldukça açıktır.

Ne yazık ki, bu rahatsızlık, yaygınlaşmasına rağmen yeterli derecede anlaşılmamıştır ve daha tanımlanmayı bekler. Akut, subakut, reküran akut, kronik ve akut kronik rinosinüzitin klinik entitesi için tanımlamalar yayınlanmış⁵ olmasına rağmen, bu popülasyon henüz betimlenmemiştir ve onun için yeni bir terminoloji geliştirmek zorunda kalmıştır. Buradan hareketle, klinik pratiklerimizde tıbbi ve cerrahi tedavilere refrakter olan rinosinüzite, *refrakter rinosinüzit* adını verdik. Bu hasta grubu, ilaç tedavisi ve etkili destek tedavisine cevap vermediğinden ve bu durumdan olumsuz etkilendiğinden, hastalığın yönetimi için biz de onlara alternatif bir tedavi yaklaşımı geliştirmeye çalıştık. ESC sonrasında sinüs ostiyası, nazal boşlukla iletişim kurabilecek şekilde açık olduğundan, topikal antibiyotik ajanlarının konsantrasyonlarının intranasal kullanımını denemek oldukça uygundur. Nazal irigasyon, genellikle nazal yolların irigasyonu şeklinde tavsiye edilir⁶; Bununla beraber, kullanılan hacimler önemlidir ve bu şekilde uygulanan ilaçlar, lokal olarak yüksek konsantrasyonunu ciddi bir şekilde engelleyecek biçimde geniş hacimli suda seyreltilmiş olmalıdır.

From the Departments of Otolaryngology and Allergy, The Montreal General Hospital, McGill University Health Center.

Grant-in-aid from Respironics Healthscan, Inc, Cedar Grove, NJ (Distributors for the RinoFlow Nasal and Sinus Wash System).

Reprint requests: Martin Y. Desrosiers, MD, FRCSC, Department of Otolaryngology, The Montreal General Hospital, McGill University Health Center, 1650 Cedar Ave, Montreal, Quebec, Canada H3G 1A4; e-mail: Nosedoc@total.net.

Copyright © 2001 by the American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery Foundation, Inc.

0194-5998/2001/\$35.00 + 0 23/1/117410

doi:10.1067/mhn.2001.117410

Tablo 1. Tedavi başlangıcında sinüs boşluklarının bakteriyolojisi

Organizma No. 1	Organizma No. 2	Organizma No. 3
Sadece saline solüsyonu		
Koagülez-negatif stafilokok <i>sp</i>		
Haemofil influenza	Streptokok viridans	
Kandida <i>sp</i>	Koagülez-negatif stafilokok <i>sp</i>	Paecilomyces
Stafilokok aureus		
Stafilokok aureus		
Stafilokok aureus	Psödömonas aeruginosa	
Enterobacter cloacae	Klebsiella oxytoca	
Stafilokok aureus		
Stafilokok aureus	Agrobakteri radyobakter	
Tobramycin-saline solüsyonu		
Serratia marcescens	Koagülez-negatif stafilokok <i>sp</i>	
Stafilokok aureus		
Stafilokok aureus		
Koagülez-negatif stafilokok <i>sp</i>	Streptokok viridans	
Serratia marcescens	Koagülez-negatif stafilokok <i>sp</i>	
Koagülez-negatif stafilokok <i>sp</i>		
Pseudomonas aeruginosa	Hemolytic streptococcus group B streptococcus	Laktosuz fermante koliform
Koagülez-negatif stafilokok <i>sp</i>	Streptokok viridans	Enterobakter <i>sp</i>
Stafilokok aureus	Difteroidler	
Stafilokok aureus		

Ölçülen parametrelerin herhangi birinde, iki grup arasında bir fark yoktur.

Böylece, nebulizer yoluyla küçük hacimli, aerosolleştirilmiş solüsyon kullanımı, eskiden kullanılmış metotlara daha uygun bir alternatif olarak göze çarpmaktadır. The RinoFlow Nazal and Sinüs Yıkama Sistemi (Respironics Healthscan Inc, Cedar Grove, NJ), nazal mukozaya geniş parçacıklı aerosol tedavisini ulaştırmak için özel olarak dizayn edilmiş bir araçtır.⁷

Biz, bu aparatın topikal antibiyotik tedavisinin direkt olarak etkilenen sinüsün yüzeyine uygulanmasının yaralı olacağı hipotezini kurduk. Böylece, bu şekilde yapılan topikal antibiyotik tedavisinin kronik rinosinüziti ve bunun yaşam kalitesi (QOL) üzerindeki etkisini iyileştirilip iyileştirmediğini saptamak için tıbbi ve cerrahi tedavi alternatifi kalmayan, ESC'si başarısız geçen hasta grubunda geniş parçacıklı pulverizatör yoluyla sino-nazal mukozanın yüzeyine direk olarak uygulanan topikal antibiyotik denemesini içeren bir pilot çalışma gerçekleştirdik.

METOTLAR VE DENEYSSEL DİZAYNLAR

Maksimal cerrahi ve tıbbi tedaviden sonuç alamayan refrakter rinosinüzit hastalarına nebulizasyon aracılığıyla uygulanan geniş parçacıklı, aerosolize edilmiş antibiyotik terapi içeren, prospektif, çift-kör, plasebo kontrollü bir pilot çalışma gerçekleştirdik. Bu çalışma, McGill Üniversitesi Sağlık Merkezi Kurumsal İnceleme Birimi (IRB) tarafından incelenmiş ve onaylanmıştır. .

6 aylık bir süreçte (Ocak 1998-Mayıs 1998) tıbbi ve cerrahi tedaviye refrakter, 20 rinosinüzit hastası denek, üçüncül, akademik temelli, kulak-burun-boğazda uzmanlaşmış bir sağlık ocağından gönüllü olarak bu çalışmaya katılmışlardır. Çalışmaya dâhil edilmeden önce tüm katılanlardan bilgilendirilmiş onay alındı. Önceden ESC'si teknik olarak başarılı geçmiş ancak, normalde 8-12 hafta olan iyileşme sürecini aşacak şekilde rinosinüzitin belirtilerinin görüldüğü, bağışıklık yetersizliği olmayan hastalarda refrakter rinosinüzit teşhis edildi. Kabul gören tanımlardaki eksiklik sebebiyle bu standart dışı terminolojinin kullanımı gereklidir. Sürekli rinosinüzitin semptomları, kronik rinosinüzitin için yapılan konsensüs grubundan alınmıştır⁵. Önceki ameliyatın teknik yeterliliği, endoskopi ve tomografi ile değerlendirilen sinüs boşluklarının boşaltılmasına engel bir anatomik darlığın olmaması olarak tanımlanmıştır. Çalışmaya girmeden önce tüm hastalara, ek olarak 21 günlük bir antibiyotik tedavisi uygulanmıştır. Mümkün oldukça, antibiyotik seçimi, sinüs salgılarının kültürlerini gösteren endoskopi yardımıyla yapıldı. Yine bu hastaların tedavisi için resmi bir rehber olmadığından, kronik rinosinüzitin için yapılan tavsiyeler alınmıştır. Tedavinin süresi, uzun süreli kullanılan antibiyotiklerin yan etkilerinden hastaları korumak için 3 hafta olarak belirlenmiştir. Sadece bu ek tıbbi tedaviye cevap veremeyen hastalar deneyde kullanılmıştır. Kayıtlarda inhalen alerjenlere karşı mevcut alerjiler, bunlardan kaçınma ve topikal kortikosteroid sprey kullanımı ile tedavi edilmiştir. Ciddi renal yetersizlikleri olan, tobramycin veya kinine alerjileri olan, veya furosemid gibi loop diüretikleri kullanan ve önceden duyma kaybı veya izole frontal rinosinüziti olan, onay verememiş ve talimatları uygulayamamış hastalar çalışma harici bırakılmışlardır.

Uygun hastalar rastgele iki gruba ayrılmıştır. Bir grup, 4 haftalık bir periyod boyunca 20 mg/ml tobramycin solüsyonundan günde 3 kez 4'er ml almıştır ve diğer grup da %0,9 sodyum klorür içeren bir plasebo solüsyon almıştır. Çalışmanın kör olmasını sağlamak için, plasebo solüsyona tobramycin tedavi solüsyonunun⁸ acımsı tadını vermek adına, 1 mg/ml kinin karıştırılmıştır. Aerosol, sinüs boşluklarına RinoFlow Nasal and Sinus Wash System ile uygulanmıştır. 20 mg/ml lik tobramycin solüsyonundan 4 mg/ml lik bir viyal ya da 1 mg/ml kontrollü kinin, nazal yollara, yukarıdan püskürtülmüştür (2. Aşama). 4 haftalık bir periyottan sonra tedavi durduruldu (4. hafta) ve bir 4 hafta aradan sonra hastalar, tekrar değerlendirmeye alındı (8. hafta). Klinik koordinatörün takip amaçlı telefonları ve geri vizitelerde sayılan boş viyallerin sayısı, tedaviye uyum sağlandığını göstermiştir.

Ölçüm Araçları

Yaşam kalitesi (YK), Juniper Rinokonjunktivit Yaşam Kalitesi Anketi(RQLQ) semptomları ile görsel analog ölçek ve mukozanın sino-nazal değerlendirmesi için sinonazal endoskopi kullanılarak ölçülmüştür. İlaça dayanıklı bakteri gelişimine veya renal ve oditori fonksiyonlarında değişime karşı güvenlik önlemleri de dâhil edilmiştir

Verilerin Analizi

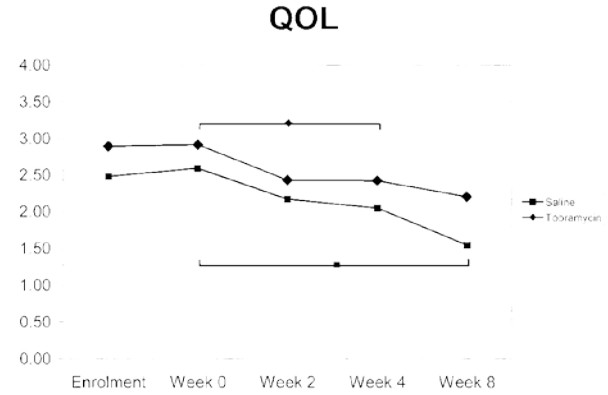
Dayanak değerler, tedavinin başlangıcında kaydedilmiştir (0. hafta). “Öğrenci *t* testi” ve “Fisher’ın kesin testi” ile benzerlikleri sağlamak amacıyla iki grup, kayıt sırasında karşılaştırılmıştır. Tedaviye cevap, tedavinin başlangıcındaki değerlerinin, 2. hafta, 4. hafta (aktif tedavinin sonu) ve 8. hafta (aktif tedavinin durmasından 4 hafta sonra) değerlerinden çıkarılması ile ölçülmüştür. Her tedavi grubunun her zaman noktası sonuçlarındaki farklar ve iki tedavi arasındaki farklar bir *t* testi ile karşılaştırılmıştır. Sonuçlar %95 güven aralığı ile açıklanmıştır.

SONUÇ

Hasta Popülasyonu

Yirmi hasta kayıt oldu ve 18'i (12 kadın, 8 erkek; ortalama yaşları 49, yaş aralığı 89-23, atopi hikayesi 12) deneyi başarılı bir şekilde tamamladı. İki tedavi grubu benzerdi. Tedavi edilen organizmalar Tablo 1'de detaylı şekilde gösterilmektedir. Demografik parametrelerin dağılımında veya kültürü yapılmış organizmalarda, tedavi edilen grup ile plasebo grubu arasında bir fark yoktu.

Her iki grubun tedaviye cevabı, şekil 1, 2 ve 3'te özetlenmiştir.



Şekil 1. Juniper RQLQ ölçeğine göre, çalışma süresince ölçülen yaşam kalitesi. Düz çubuklar, her farklı tedavi şekli için taban çizgisi (hafta 0) ile kıyaslanarak önemli değişimi (P < 0.05) gösterir.

Hem tobramycin hem de saline solüsyonları, ilk olarak 4 haftada görülebilen etkiler ile, YK'de, semptomlarda ve sinonazal endoskopi parametrelerinde ciddi gelişmeler sağlamıştır. İlginç bir şekilde, 8 haftadaki iyileşme 4 haftanın sonundakinden daha iyi olmakla birlikte, tedavinin etkisi 4 haftalık tedavi periyodunun ötesinde devam etti.

Sadece saline solüsyonu ve saline tobramycin kullanan iki grup karşılaştırdıklarında, çok az farklılıklar gösterdiler.

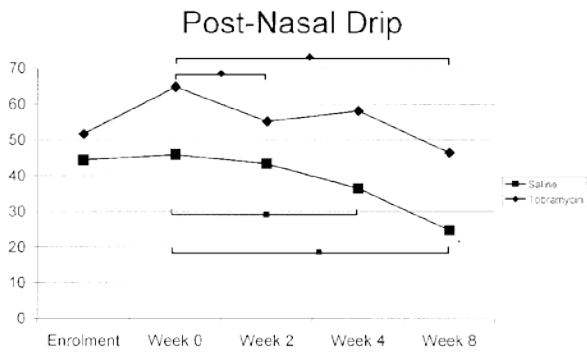
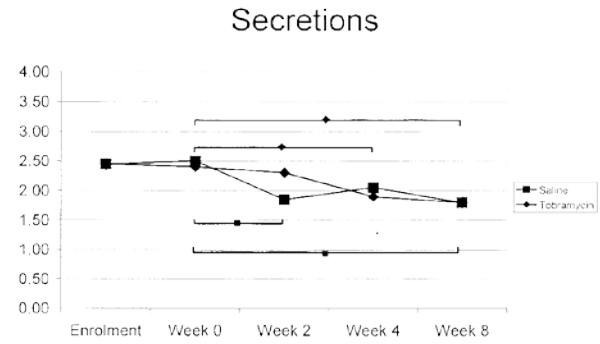
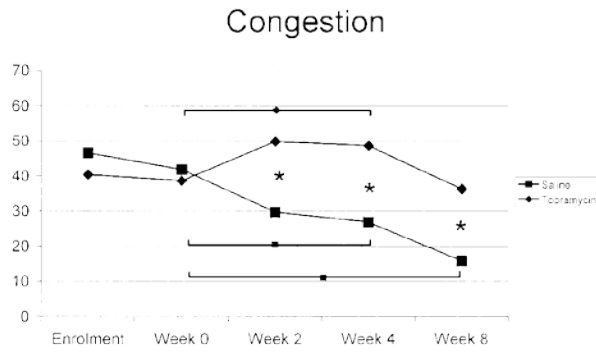
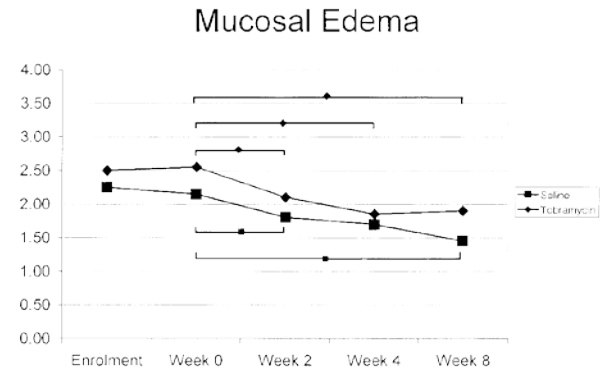
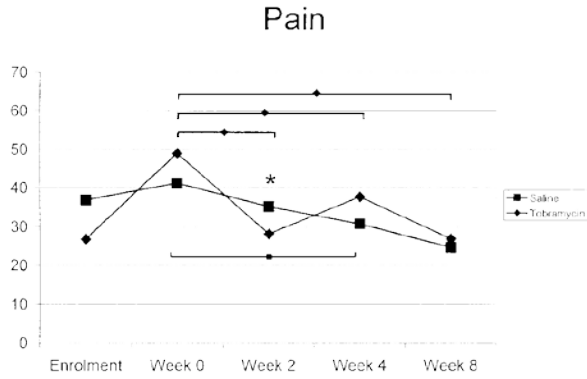
Ağrı semptomları için tobramycin solüsyonu 2 haftalık periyotta daha iyiydi (fakat 4. ve 8. haftalarda değildi). Ancak tobramycin solüsyonu ile yapılan topikal tedavi aslında nazal tıkanıklığı arttırdığından, saline solüsyonu 2, 4 ve 8 haftalık periyotların tümünde nazal engellenmeyi iyileştirmede açıkça daha iyiydi.

Olumsuz İlaç Reaksiyonları

Tedavi, lokal olarak iyi tolare edildi. Saline ve tobramycin solüsyonları ile tedavi edilen 2 grupta da istatistiksel olarak ciddi bir olumsuz reaksiyon farkı yoktu. “Tobramycin”e dayanıklı bir organizma ortaya çıkmadı. Bronşitinin ortaya çıkması sonucu, bir hastada akciğer yanması gözlemlendi ve bu hasta çalışmadan çıkarıldı. Bu durum oral antibiyotiklerle, ayakta tedavi edildi ve hastaneye kaldırılmaya gerek kalmadı. Bu vaka sadece saline solüsyonu alan grupta gerçekleşti.

TARTIŞMA

Aerosolize olarak yapılan hem saline solüsyonu hem de tobramycin-saline solüsyonu tedavisi iyi tolare edildi ve YK'de, semptomatolojide, nazal mukozanın endoskopik yönünde iyileşme sağladı. Maksimal sonuç 8 haftada alınacak biçimde, bu olumlu cevaplar 4 haftadan sonra görülmeye başladı ve tedavinin bitiminden sonra bile devam etti.



Şekil 2.. Çalışma süresince görsel analog ölçeği ile ölçülen semptomlar. Düz çubuklar, her farklı tedavi şekli için taban çizgisi (hafta 0) ile kıyaslanarak önemli değişimi ($P < 0.05$) gösterir. Asteriks, iki tedavi arasındaki cevaplardaki önemli farkı ($P < 0.05$) gösterir

İki tedavi arasındaki temel fark, tobramycin-saline solüsyonunda nazal tıkanıklığın artmasıydı.

Bu makale, sadece saline solüsyonu ile yapılan sinüs irigasyonunun herkes tarafından bilinen etkisini bir kez daha gözler önüne sermiştir. Tedavinin faydalı etkiyi hangi mekanizmadan elde ettiği bilinmemektedir ama, bir bakterinin itirahına veya bir bakteri enfeksiyonunun eradikasyonuna bağlı olmadığı düşülmektedir. Buna bağlı olarak, saline solüsyonu irigasyonu, inflamasyonu azaltmak gibi başka bir yoldan hareket ediyor olabilir.

Şekil 3. Çalışma sürecinde sinüs endoskopisi ile ölçülen sinüs mukozası. Düz çubuklar, her farklı tedavi şekli için taban çizgisi (hafta 0) ile kıyaslanarak önemli değişimi ($P < 0.05$) gösterir.

İnflamasyonun, kronik sinüs hastalıklarındaki kronikleşmede önemli olduğu öngörülür ve sürekli inflamasyon, bu tür vakalarda hastalığın sürekli olmasının sebebi olabilir. Bu durum, sadece antibiyotiklerin kullanıldığı tedavilerdeki etkisizliği kısmen açıklayabilir ve ek tedavi yöntemleri geliştirmenin önemini altını çizer. Bu gibi durumlarda, saline solüsyonu lavajının hareketleri, mukus oluşumunu değiştiren veya bakteri veya mantar organizmalarının, bunların toksinlerinin veya bunlara verilen inflamatuvar tepki süresince salgılanan proinflamatuvar maddelerin lokal yapısını azaltan sinüs yüzeyinin mekanik bir temizleme etkisi tarafından etkilenmiş olabilir.

SONUÇ

Bu ön çalışma gösteriyor ki, 4 hafta boyunca günde üç kez büyük parçacıklı nebulizer vasıtasıyla alınan 4ml lik aerosolize saline solüsyonu iyi tolare edilir ve YK, semptomatoloji parametrelerini iyileştirir ayrıca, tıbbi ve cerrahi tedavilere refrakter rinosinüzit hastalarını sinonazal mukoza yönünden iyileştirir. Solüsyona eklenen 20 mg/ml lik tobramycinin çok az faydası olduğu hatta nazal tıkanıklığı arttırdığı gözlenmiştir. Bu faydalı etki açıklanamamıştır ama tamamen enfeksiyon ajanlarının eradikasyonuna bağlı değil gibi görünmektedir. Bununla beraber altta yatan

bir enflamasyonun azaltılmasına bağlı olabilir.

Bu tedavinin güvenilirliği ve etkinliği düşünüldüğünde bu giderek ciddi hale gelen rahatsızlığın yönetiminde bu tedavi ilginç bir alternatif olabilir. Bunu keşfetmek için daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

İstatistiki değerlendirme Doktor Lawrence P. Joseph, (the Division of Clinical Immunology of the McGill University Health Center, McGill University, Montreal, Quebec) tarafından sağlanmıştır. Yazar, Profesör E. Juniper'a (of McMaster University, Hamilton, Ontario), RQLQ Anketi'ni kullanmaya izin verdiği için, teşekkürü bir borç bilir.

REFERANSLAR

1. Benninger ME, Anon J, Mabry RL. The medical management of rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;117:S41-9.
2. Lund VJ, Holstrom M, Scadding GK. Functional endoscopic sinus surgery in the management of chronic rhinosinusitis: an objective assessment. *J Laryngol Otol* 1991;105:832-5.
3. Levine HL. Functional endoscopic sinus surgery: evaluation, surgery, and follow-up of 250 patients. *Laryngoscope* 1990; 100:79-84.
4. Kennedy DW. Prognostic factors, outcomes, and staging in ethmoid sinus surgery. *Laryngoscope* 1992;102(suppl 57):1-18.
5. Lanza DC, Kennedy DM. Adult rhinosinusitis defined. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;117:S1-7.
6. Tomooka L, Murphy C, Davidson TM. Clinical study and literature review of nasal irrigation. *Laryngoscope* 2000;110: 1189-93.
7. Bonsetti GL. Treatment of mucopurulent rhinosinusitis with a new method of nasal irrigation. *L'Arcispedale S Anna di Ferrara* 1993;XLIII:1-4.
8. Ramsey BW, Dorkin HL, Eisenberg JD, et al. Efficacy of aerosolized tobramycin in patients with cystic fibrosis. *New Engl J Med* 1993;328:1740-6.
9. Juniper E. Quality of life questionnaires: does statistically significant = clinically important? *J Allergy Clin Immunol* 1998;102: 16-7.
10. Christodoulouopoulos P, Cameron L, Durham S, et al. Molecular pathology of allergic disease. II: Upper airway disease. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105(2 Pt 1):211-23.