5

TÜBİTAK

THE SCIENTIFIC AND TECHNICAL RESEARCH COUNCIL OF TURKEY · 1963 ·

doğa

TURKISH JOURNAL OF MEDICAL SCIENCES

TÜRK SAĞLIK BİLİMLERİ DERGİSİ

ISSN 1010 - 7584

VOLUME CİLT 14 NUMBER SAYI 4 1990

Doğa - Tr. J. of Medical Sciences
14 (1990), 632-638
© TÜBİTAK

TAVŞANLARDA DENEYSEL SİNÜZİT OLUŞTURULMASI VE BURUN DAMLASI ŞEKLİNDE HAZIRLANAN MUKOLİTİK BROMHEXINE'NİN SİNÜZİT TEDAVİSİNDEKİ YERİ

Mehmet KOYUNCU, Mustafa YILMAZ, Şinasi YALÇIN
Fırat Üniversitesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı Elazığ-TÜRKİYE
Nursal METİN, Seçkin GÜNDÜZ, Erkan KARADAŞ
Fırat Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Elazığ-TÜRKİYE

Geliş Tarihi 7/11/1988

ÖZET: *Deneysel sinüzit oluşturabilmek için 19 tavşanın 38 maksiller sinüs ostiumu silikon plastik ile kapatıldıktan 24 saat sonra antruma 10^8 - 10^{10} Streptoccoccus pneumoniae/ml verildi. 5 gün sonra tüm tavşanlarda klinik, radyolojik, bakterriolojik ve histopatolojik olarak sinüzit meydana geldiği görüldü. Sinüzitlerde antruma koyu pürülan sekresyonun biriktiği, tıbbi tedavide gerekli drenaj için ise vizkozitenin düşürülmesi gerektiği düşünüldü. Bu nedenle iki gruba ayrılan hayvanlarda mukolitik ajan bromhekzin (bromhexine)'in ilk kez hazırlanan burun damlası şekli kullanılarak sinüzit tedavisindeki yeri araştırıldı. Çalışma sonuucunda bromhekzin burun damlasının sinüs enfeksiyonlarının eradikasyonunda yararı olduğu görüldü.*

Anahtar kelimeler: Sınuzit.

THE INDUCTION OF EXPERIMENTAL SINUSITIS IN RABBITS AND THE PLACE OF BROMHEXINE AS A MUCOLYTIC NOSE DROP IN THE TREATMENT OF SINUSTITIS

ABSTRACT: *To make an experimental sinusitis, 38 maxillary sinus ostiums of 19 rabbits were closed by silicon plastic and 24 hours later 10^8 - 10^{10} of Streptoccoccus pneumoniae / ml were given to the antrums of sinuses. Five days later all the rabbits showed sinusitis clinically, radiologically, bacteriologically and histopathologically.*

Viscous, purulent secretions collected in the antrums of sinuses. We considered the medical treatment of sinuses which had drainage treatment necessiated to decrease the viscosity of secretions. Because of this bromhexine as a mucolytic nose drop was investigated for the first time for the treatment of sinusitis in two groups of rabbits. As a result of this study, bromhexine proved to be a useful drug when used as a nose drop in the treatment of sinus infections.

Key words: Sinusitis.

GİRİŞ

Sinüsit patogenez ve tedavi bakımından henüz tam olarak aydınlanmamış çok yönlü bir hastalıktır. Bu nedenle hastalar sinüslerin gaz içeriği, ostiumun konumu, lokal mikroflora, immunolojik faktörler, proteolitik enzimler ve inhibitörler, mukosiliyer aktivite yönünden ele alınıp incelenmelidir (1). Etyolojik faktörlerin farklı olmasına rağmen sonuçta oluşan inflamasyon sinüsde sekresyonun ve mukozal ödemin artmasına neden olacaktır. Sinüs içersinde biriken bu sekresyon bakterilerin de olaya karışması sonucu koyu ve yapışkan karakterli pürülan özellik kazanır. Bu vasıftaki sekresyonun drenajı ile sinüsit medikal tedavisinin önemli ve zor kısmını teşkil eder (2,3).

Biz bu çalışmamızı iki aşamada gerçekleştirdik. İlk aşamada tavşan sinüs ostiumlarını tıkayıp antrumna S.pneumoniae vererek deneysel sinüzit elde ettik. İkinci aşamada mukolitik ajan olarak kullanılan bromhekzin'in hazırlanan solusyon formundan deneysel sinüzit oluşturduğumuz tavşanları iki gruba ayırarak bir grubuna nazal damla olarak verip diğerini kontrol grubu olarak ayırdık. Böylece çalışmamızda hayvanlarda deneysel sinüsit meydana getirme şeklini ve bromhekzin'in mukolitik etkisinden yararlanarak drenajı sağlayıp, enfeksiyonun düzelmesinde yararının olup olmadığını araştırdık.

MATERYAL VE METOD

Çalışmamız ortalama 4-5 aylık ve 3.5-4 kg. ağırlığında toplam 19 tavşanın 38 sinüsünde yapılmıştır. Sinüzit oluşturmak için kullanılan bakteri bazı hastaların nazo-farengeal sürüntü örneklerinin kanlı besiyerlerine ekilmesi ile elde edildi. Besiyerleri desikatörde inkübe edilerek ertesi günü S. pneumoniae şüpheli koloniler izole edilerek idantifiksayona tabi tutuldu (4,5). Mukoide ve göz yaşı damlası gibi kolonilerden elde edilen kültürler kapsül boyama, safrada erime, optokine duyarlık ve inülin deneyleri ile S. pneumoniae olarak tanımlandı ve fare pasajlarından elde edilen patojen kökenlerden 10^8-10^{10} bakteri/ml'lik süspansiyon hazırlandı. Tüm tavşanlarda cerrahi girişimden 30 dakika önce premedikasyon olarak % 1'lik atropin sülfat 0.1-0.5 mg/kg subkutan olarak yapıldı. Bazal anestezi olarak ise ketamin klorür 60 mg/kg ve rompum 4 mg/kg IM verildi. Bu şartlarda 45-60 dakikalık dissosiatif anestezi oluşturuldu.

Tavşanların burun sırtının yan kısımlarında, göz iç kantüsünün 2 cm kadar altında, maksiller sinus antrumu üzerine gelecek şekilde 3 cm'lik horizontal insizyon yapıldı. Cilt ve cilt altı geçildikten sonra periost dissekke edildi ve antrum ön duvarı çekiç ve guj yardımıyla kırıldı. Antrum mukozası insize edilip sinüse girildi. Kültür alındıktan sonra ostium silikon plastik ile kapatılarak bloke edildi. Cilt 3/0 ipekle kapatıldı. 24 saat sonra yeniden antrum açılarak silikon plastik kontrol edildi. Antruma steril şartlarda 1 ml S.pneumoniae solusyonu verildi. Sinüs cildi yine 3/0 ipekle kapatıldı. İnsizyon yerine kollodium sürüldü. 5 günlük inkübasyondan sonra tavşanların sinüsleri eski insizyon yerlerinden yeniden açıldı. Silikon plastikler çıkarıldı. Kontrolleri yapılarak eküvyonla alınan kültür materyali aerob ve anaerob bakteri için uygun besiyerlerine ekildi. Yaklaşık 1 ml'deki bakteri sayısı hesaplandı. Ayrıca histopatolojik çalışma için biopsi yapıldı. Daha sonra insizyon yerleri kapatılarak deney hayvanları iki gruba ayrıldı. 12 tavşanın 24 sinüsüne burundan 2x0.5 ml/gün bromhekzin solusyonundan damlatılırken 7 tavşanın 14 sinüsü kontrol olarak bırakılarak hiçbir tedavi verilmedi. Bu uygulama 1 hafta süre ile devam etti. Bu süre sonunda hayvanların sinüsleri yeniden açıldı. Bakteriyolojik örnekler alınarak aerob ve anaerob bakteri için uygun ekim yapıldı. Daha önce yapıldığı gibi tedavi sonrası örneklerin 1 ml'deki S. pneumoniae'ları sayıldı. Tüm bu işlemlerin bitiminde hayvanlar öldürülerek articulus atlantooccipitalis'ten ayrılan kafalar % 10'luk formalin solusyonunda tespit edildikten sonra dekalsifiye edilerek paranazal sinüslere transversal kesitler yapıldı. Elde edilen bu kesitlerden parafin bloklar hazırlandı. Bloklar 6 mikrona ayarlanmış mikrotomda kesilerek hematoksilen-eozin ile boyanıp ışık mikroskopunda incelendi (6).

BULGULAR

Çalışmamızı yaptığımız tavşanlarda cerrahi girişimin yerini saptamak, maksiller sinüslerin komşu organlarla bağıntısını ortaya koyabilmek için yatar pozisyonda kafanın ön-arka grafileri çekilmiştir. Grafilerde maksiller sinüslerin gayet iyi havalandığı tespit edilmiştir. Aynı tavşanların kültürlerinde ise herhangi bir bakteriye rastanılmadığı görülmüştür.

Ostiumları silikon plastik ile tıkanarak 10^8-10^{10} bakteri/ml S. pneumoniae verilen sinüslerde 2-3 gün sonra burunlarından pürülan bir akıntı olduğu görüldü. Aynı hayvanların 5. günde çekilen grafilerinde maksiller sinüslerde havalanmanın azaldığı, sinüs ön duvarı açılarak antrumdan yapılan kültürde ise 3.2-4.0 x 10^6 bakteri/ml S.pneumoniae üretiği görülmüştür.

Tavşanlarda deneysel olarak oluşturulmuş sinüsiti ortaya koymak için 5. gündeki tavşan sinüs mukozasındaki değişiklikler histopatolojik olarak gösterilmiştir (Şekil 1).

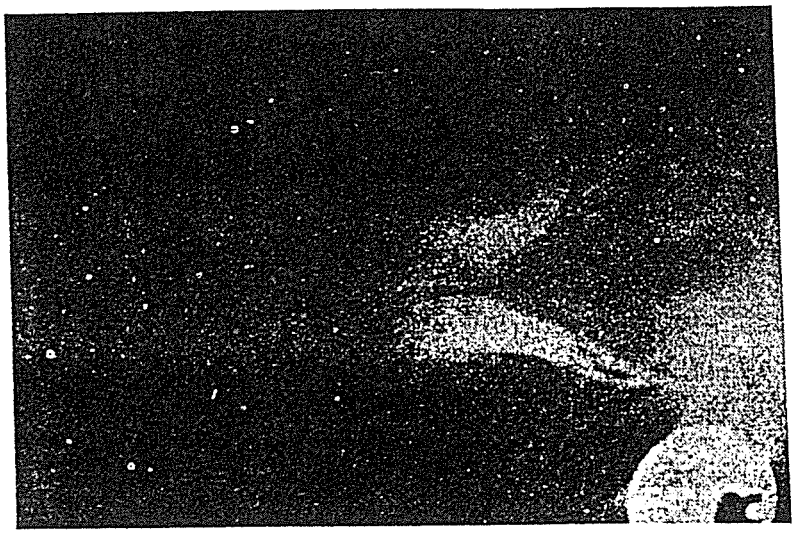


Şekil 1. Enfeksiyon oluşturulmuş sinüslerde mukoza görünümü (H.E.X132).
a) - Sinüs boşluğuna biriken eksuda b) - Enfekte mukozada dökülme c) - Damarlarda hiperemi.

Enfeksiyon oluşturulan tavşan sinüslerinde makroskopik olarak ise beyaz grimsi renkte kolayca parçalanabilen kazeifiye kitleler gözlenmiştir.

Araştırmamızın 2. kısmında deneysel sinüzit oluşturulan 19 tavşanın 12'sinin 24 sinüsünde bir hafta süreyle bromhekzin solusyonu nazal damla şeklinde kullanıldı (2x0.5 cc/24 saat/her bir burun deliğine). Bu süre sonunda kültürde 6-9 x 10^4 bakteri/ml S.pneumoniae üretilmesi yanında radyolojik olarak sinüs havalanmasında kısmen düzelme (Şekil 2), sinüs kesitlerinde makroskopik olarak normale yakın görünüm, mikroskopik olarak ise eksuda da çekilme, mukozada düzelme ve bezlerde rejenerasyon gözlenmişir (Şekil 3).

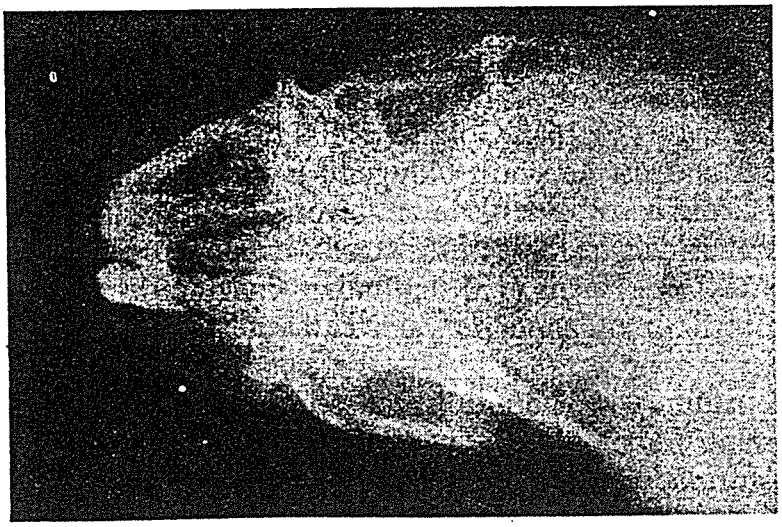
Kontrol grubumuzu oluşturan 7 tavşanın 14 sinüsünün kültürlerinde 3.6x10^6-4.0x10^7 bakteri/ml S.pneumoniae üretilmiş, çekilen radyografilerde bir düzelme görülmemiş (Şekil 4), mikroskopide ise sinüs boşluğunda eksuda, mukozada dökülme ve bezlerde dejenerasyonun devam ettiği dikkati çekmiştir.



Şekil 2. Bromhekzin ile tedavi edilen tavşan sinüslerinin radyolojik görünümü.



Şekil 3. Bromhekzin ile tedavi edilen tavşan sinüslerinin mikroskopik görünümü (H.E.X 132).
a) - Eksudat'da çekilme b)- Rejenere olmaya başlamış bezler.



Şekil 4. Bromhekzin ile tedavi edilmemiş kontrol gruptaki sinüslerde havalanma azalması.

TARTIŞMA

Sinüzit genellikle üst solunum yollarının viral enfeksiyonları sonucu meydana gelen ve çocuklarda daha sık rastlanan bir hastalıktır. Bununla birlikte hastalığın tanı ve etyolojisini ortaya koymada objektif tanı metodları yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak sinüzit patogenezinde lokal vasküler konjesyon, sinüs ostiumlarının daralması veya obstruksiyonu, bakteriyel çoğalma için ortamın değişimi, mukoziliyer aktivitenin azalması ve sonuçta enfeksiyonun yerleşmesi söz konusudur. Bu mekanizmayı etkileyen çeşitli nedenler rahatlıkla sinüzit oluşmasına neden olabilir (8).

Yapılan literatür taramasında hayvanlarda deneysel sinüzit meydana getirmek amacıyla çok az çalışma yapıldığı görülmüştür. Hilding (9) ostiumun yakın kısmına skar yaparak sinüs mukozasının kan akımını azaltıp sinüzit oluşturmayı başarmıştır. Kumlien ve arkadaşları (10) ise tavşanlarda ovalbümin sensitizasyonunu takiben pnömokok inokülasyonu yapmışlar ve sinüzit meydana getirmeye çalışmışlardır. Ancak inokülasyon yapıldığında süspansiyonun burundan hemen drene olması ve bir de seçilen bakteri tipinin bu iş için uygun olmaması nedeniyle sinüzit oluşturmada başarılı olmamışlardır. Drettner ve arkadaşları (1) ise tavşan maksiller sinüs ostiumlarını histoakril ile bloke ederek sinüs içine, 10^7-10^9 bakteri/ml pnömokok tip III vermişlerdir. 5 günde açılan sinüslerden kültürler yapmışlar ve enfekte sinüslerin kalın pürülan sekresyonla dolu olduğu mukozanın ise kızarık ve ödemli olduğu görmüşlerdir. Histolojik muayenesinde ise sinüs mukozasının kalınlaştığı, granülosit ve lenfosit infiltrasyonu olduğu tespit edilmiştir. Bu tavşanların hepsinde verilen bakterinin yeniden üretildiği görülmüştür.

Sinüzitli hastaların tanısında pürülan burun akıntısı, burun tıkanıklığı, ağrı, ateş gibi klinik bulguların yanında radyolojik olarak sinüslerin havalanmasında azalmanın gösterilmesi gerekir. Ayrıca olguların % 50-75'inden sorumlu tutulan S.pneumoniae ve Haemophilus influenzae gibi bakterilerin de antral lavaj veya ponksiyonla elde edilen materyallerin kültürlerde üretilmesi gerekir (11,12).

Tedavide; cerrahi dışında medikal tedavide enfeksiyona yönelik antibiotik tedavisi yanında sinüsde biriken sekresyonların drenajı son derece önemli ve tedavinin temel taşlarından biridir. Sinüzit patogenezinde bahsedildiği üzere viral enfeksiyonları takiben mukozada oluşan ödem ve inflamasyon mukus vizkozite ve miktarında artmaya ve arkasından siliyer aktivitenin azalmasına neden olur. Bu sekresyonun sinüs içersinde birikmesi sekonder bakteriyel enfeksiyonlara ve buna bağlı mukusun daha koyu ve yapışkan özellik kazanmasına neden olur. Diğer yandan enfeksiyonun eradikasyonu için sekresyonların drenajı gerekir. Halbuki koyu, yapışkan vasıftaki bu sekresyon yüksek vizkozitede olduğu için drenajda oldukça zorluk çekilir. Bu nedenlerle de vizkoziteyi düşürmek seçilecek en akılcı yollardan biridir (13).

Vizkozite göstergesi olan mukus elastisitesi geniş oranda mukus glikoproteinleri konsantrasyonları ve müsinler tarafından belirlenir (14). Kronik bronşit, kronik sinüzit gibi hastalıkların tedavisinde kullanılan bromhekzin, S-karboksi-metil-sistein, bisolvon gibi mukolitik ajanlar mukus bandları arasındaki zincirleri koparark mukolizi kolaylaştırdığı, vizkoziteyi düşürerek serbest drenajı artırdığı biliniyor (15,16). Goldner-Reiss (17) tarafından yapılan bir çalışmada bu ilaçların etkisinin sinüs mukozası ile sınırlı olduğunu ve sekresyonları atarak enfeksiyonun yenilenmesi ihtimalini düşürdüğü ve bakterilere antibiyotiklerin etkisini kolaylaştırdığı gösterilmiştir. Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda sinüzit tedavisinde bu mukolitiklerin oral ve aerosol formları kullanılmıştır (18,19). Harris (13) tarafından sinüzitlerde yapılan bir çalışmada mukolitik ve antibiyotiklerin birlikte kullanımının yalnızca antibiyotik kullanılmasına oranla daha üstün olduğu gösterilmiştir.

Sinüzit oluşmasında ostium ve silianın durumu son derece önemlidir. Zira çalışmamızın başında 3 tavşanda ostiumları tıkanmaksızın antruma verdiğimiz aynı miktar ve tipteki S.pneumoniae ile enfeksiyon oluşturmada başarılı olamadık. Halbuki ostiumlarını tıkadığımız 19 tavşanın 38 maksiller sinüsinde ise akut sinüzitin oluştuğunu gördük. Hayvanlarda klinik olarak 2. günden itibaren burun akıntısı görüldü. Radyolojik olarak sinüslerin havalanmasında azalma, bak-

teriyolojik olarak kültürde 3.2-4.0 x 10^6 bakteri/ml S. pneumoniae saptanmış, makroskopik olarak ise antrumun kalın pürülan akıntı ile dolu olduğu görüldü. Histopatolojisinde ise enfeksiyonun lehine sinüs boşluğunda eksudanın birikmesi, mukozada dökülme ve damarlarda hiperemi görülmüştür.

Bromhekzin kullanım aşamasında iki gruba ayrılan hayvanlardan kontrol grubuna antibiyotik dahil hiçbir ilaç vermezken, diğer gruba ise sadece burun damlası şeklinde hazırladığımız bromhekzin verdik. Kontrol grubunda 1. haftanın sonunda enfeksiyonun radyolojik, histopatolojik ve bakteriyolojik yönden devam ettiği gözlenirken bromhekzin verilen grupta enfeksiyonun düzeldiği, klinik olarak burundan bol, ince sekresyon geldiği gözlendi. Histopatolojik olarak eksudanın çekildiği, mukozanın düzeldiği, bezlerin rejenere olmaya başladığı görüldü. Radyolojisinde sinüsler yeniden havalanmaya başlarken, bakteriyolojik olarak ise ancak 6-9 x 10^4 bakteri/ml S.pneumoniae saptanmıştır.

Yaptığımız literatür taramasında hayvanlardan deneysel sinüzit çalışmalarının ve sinüzitlerde mukolitik ajan kullanılmasının çok az olması yanında burun damlası şeklinde mukolitik ajan kullanılmasına rastlamadık. Çalışmamızda ostiumların tıkanarak sinüzit oluşturmada ve bunlarda burun damlası şeklinde bromhekzin kullanımının etkili olduğunu gördük. Bu nedenle bu konuda ilave yeni çalışmaların yapılmasının uygun ve yararlı olacağı kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. *Drettner, B., Johansson, P., Kumlien, J.: Experimental Acute Sinusitis in Rabbit,* Acta Otolaryngol, *103: 432-34, 1987.*

2. *Fredrickson, J. M., Harker, L.A., Krause, C. J. et al,* Otolaryngology Head and Neck Surgery, *887-900. The C.V. Mosby Company. St. Louis. Toronto. 1986.*

3. *Wold, E.R., Pang, D., Milmoe, GJ. et all;* Sinusitis and its Complications in the Pediatric Patient, *Pediatric Clinics of North America, 28, 4, 777-796, 1981.*

4. *Çetin, E.T.,* Genel ve Partik Mikrobiyoloji, *3. Baskı İstanbul Sermet matbaası, 579-80, 599, 1973.*

5. *Unat, E.K., Tıp Bakteriyoloji ve Virolojisi,* İstanbul Dergah Tıp Yayınları *No. 2, 467-474, 1982.*

6. *Luna, L.G.,* Manual of Histologic Staining Methods of the Armed Forces Institute of Pathology, *3 rd. ed, McGraw-Hill Book Comp. N.Y. 6-32, 1968.*

7. The Merck Index, *Ninth Edition. 179 Merck Co. Inc., 1979.*

8. *Shurin, P.A., Atiology and antimicrobial therapy of paranasal sinusitis in children,* Ann. Otol Rhinol Laryngol, *90 Supp. 84, 72 - 74, 1983.*

9. *Hilding, A.c., Experimental sinus surgery, Effects of operative windows on normal sinuses,* Ann Otolaryngol, *50, 379-92, 1941.*

10. *Kumlien, J., Schiratzki, H., Blood flow in the rabbit sinus mucosa during experimentally induced chronic sinusitis, Measurement with a diffusable and with a non-diffusable tracer,* Acta Otolaryngol, *99, 630-6, 1985.*

11. *Chapnik, J.S., Bach, M.C.,* Bacterial and fungal infections of the maxillary sinus, *Otolaryngol Clin, North Am. 9, 43-54, 1976.*

12. *Hamory, B.H., Sande, M.A., Sydnor, A.Jr., Etiology and antimicrobial therapy of acute maxillary sinusitis,* J. Infect Dis, *139, 197 - 202, 1979.*

13. *Harris, G.P., A comparison of bisolvomycin and oxytetracyline in the treatment of acute infective sinusitis,* Practitioner. *207, 242, 814 - 817, 1971.*

14. *Meyer, F. A.: Mucus structure: relation to biological transport function,* Biorheology, *13, 49 - 58, 1976.*

15. Polakow, E.S., The treatment of chronic maxillary sinusitis by inhalation therapy with bisolvon, S. Afr. Medical Journal, *47, 985 - 87, 1973.*

16. Puchelle, E., Aug, F., Polu, J.M., Effect of the mucoregulator S-Carboxy-methyl-cysteine in patients with chronic bronchitis, Europen J.Clin. Pharmacology, *14, 177 - 84, 1978.*

17. Goldner-Reiss, The role of an oral mucolytic (bisolvon) in the treatment of chronic sinusits, Med. J. Australia. *1, 419-20, 1972.*

18. Edwards, G.F., Steel, A.F., Scott, J.K., S-Carboxymethyleysteine in the fluidification of sputum and treatment of chronic airway obstruction, Chest, *70, 4, 506-13, 1976.*

19. Andrian, M.-Bekredi, Effect of bisolvon on sinusitis, A case history, Med. J. Australia, *13, 592, 1974.*