



T.C.

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

HAYDARPAŞA NUMUNE

SAğLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

KULAK BURUN BOğAZ VE BAŞ BOYUN CERRAHİSİ KLİNİğİ

**PSEUDOMONAS AERUGINOSA SİNÜZİTİ OLUŞTURULMUŞ
TAVŞANLARDA TOPİKAL OKSİTETRASİKLİN, POLİMİKSİN B,
NİSTATİN VE DEKSAMETAZON KOMBİNASYONU TEDAVİSİNİN
ENDOSKOPİK, MİKROBİYOLOJİK VE HİSTOPATOLOJİK
ETKİLERİNİN PLASEBO İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Hakan Aslan

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2023



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

HAYDARPAŞA NUMUNE

SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

KULAK BURUN BOĞAZ VE BAŞ BOYUN CERRAHİSİ KLİNİĞİ

**PSEUDOMONAS AERUGINOSA SİNÜZİTİ OLUŞTURULMUŞ
TAVŞANLARDA TOPİKAL OKSİTETRASİKLİN, POLİMİKSİN B,
NİSTATİN VE DEKSAMETAZON KOMBİNASYONU TEDAVİSİNİN
ENDOSKOPİK, MİKROBİYOLOJİK VE HİSTOPATOLOJİK
ETKİLERİNİN PLASEBO İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Hakan Aslan

Doç. Dr. Çiğdem Tepe Karaca

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2023

TEŞEKKÜR

İhtisasım süresince en iyi şekilde yetişebilmem için bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, sadece tıbbi pratiğini değil tıbbi etiğini de örnek aldığım, her konuda desteğini üzerimde hissettiğim kıymetli hocam Prof. Dr. Sema Zer Toros'a,

Birikim ve tecrübelerini sabır ve içtenlikle aktaran, birlikte çalışmaktan büyük onur duyduğum değerli tez danışmanı hocam Doç. Dr. Çiğdem Tepe Karaca ve tecrübesi, cesareti ve öğretme isteğini her zaman en üst seviyede tutan değerli hocam Doç. Dr. Ayşegül Verim'e,

Tecrübelerini ve vakitlerini paylaşarak yetişmemde büyük emekleri olan kliniğimizin mevcut ve ayrılan tüm uzmanları Op. Dr. Önder İhvan, Op. Dr. Taner Özdemir, Op. Dr. Selçuk Yıldız; Op. Dr. Lütfü Şeneldir, Op. Dr. Fatma Gülüm İvgin Bayraktar, Op. Dr. Emre Gürkan, Op. Dr. Özgür Karamişe, Op. Dr. Ömer Çağatay Ertugay, Op. Dr. Nihal Alkan Taşçı, Op. Dr. Gökçe Tanyeri Toker'e,

Tez çalışmamın mikrobiyolojik incelemelerini gerçekleştiren Uzm. Dr. Nilgün Kansak'a, histopatolojik incelemelerini gerçekleştiren Uzm. Dr. Seda Mazmanoğlu Atılman'a,

Birlikte geçirdiğim beş yıl boyunca gösterdikleri dostlukları için tüm asistan arkadaşlarıma,

KBB kliniğimizin hemşirelerine ve personellerine,

Bugünlere gelmemi sağlayan ve yaşamım boyunca sevgi ve desteğini benden esirgemeyen motivasyon kaynağım canım aileme,

Sonsuz şükranlarımı sunarım.

Dr. Hakan Aslan

İstanbul / 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
SİMGE VE KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
RESİM LİSTESİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. BURUN VE PARANAZAL SİNÜSLERİN EMBRİYOLOJİSİ	3
2.2. BURUN VE PARANAZAL SİNÜSLERİN ANATOMİSİ	4
2.2.1. Eksternal Burun	4
2.2.2. Etmoid Sinüs	5
2.2.3. Maksiller Sinüs.....	8
2.2.4. Frontal Sinüs	9
2.2.5. Sfenoid Sinüs.....	10
2.2.6. Konkalar	11
2.2.7. Septum.....	11
2.2.8. Nazal Valf	12
2.2.9. Burnun Kanlanma ve İnnervasyonu	13
2.3. TAVŞAN BURUN ANATOMİSİ	16
2.4. BURUN FİZYOLOJİSİ	17
2.4.1. Solunum Fonksiyonu	17
2.4.2. Koruma Fonksiyonu	18
2.4.3. Koku Alma Fonksiyonu	21
2.4.4. Konuşmadaki Rezonans Fonksiyonu	21
2.5. BURUN HİSTOLOJİSİ	21
2.5.1. Havayolu Epiteli	21
2.5.2. Olfaktör Bölge	21
2.6. RİNOSİNÜZİT	22

2.6.1. Rinosinüzit Tanımı ve Sınıflandırması	22
2.6.2. Patofizyoloji	23
2.6.3. Etyoloji	25
2.6.4. Tanı	27
2.6.5. Tedavi	28
2.7. AURICULARUM	30
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	32
3.1. DENEY HAYVANLARI	32
3.2. YÖNTEM	33
3.2.1. Sinüzit Modeli Oluşturulması	33
3.2.2. Sinüzitin Değerlendirilmesi	34
3.3. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	37
4. BULGULAR	38
4.1. Sinüzitin Değerlendirilmesi	38
4.1.1. Nazal Sürüntülerdeki Bakteri Sayımı.....	38
4.1.2. Endoskopik Derecelendirme	39
4.2. Histopatolojik Değerlendirme	40
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇLAR	50
7. KAYNAKÇA	51

SİMGE VE KISALTMALAR

PSA	: Pseudomonas Aeruginosa
ÜLK	: Üst Lateral Kıkırdak
NO	: Nitrik oksit
PAMP	: Patojenle ilişkili moleküler kalıpları
Th	: ‘T helper’ T yardımcı
IgE	: Immunglobulin E
IgA	: Immunglobulin A
ARS	: Akut rinosinüzit
KRS	: Kronik rinosinüzit
ABRS	: Akut bakteriyel rinosinüzit
FESS	: Fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi
H&E	: Hematoksilen Eozin

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Keros sınıflaması	6
Tablo 2: Kronik sinüzit etyolojisinde yer alan bakteriler.....	27
Tablo 3: Oksitetrasiklin ve Polimiksin B'nin duyarlı ve dirençli oldukları Bakteriler	30
Tablo 4: Deney hayvanı grupları.....	32
Tablo 5: Endoskopik derecelendirme sistemi	35
Tablo 6: Histopatolojik incelemede mukozal inflamasyon ve bütünlüğün tanımı için parametreler	37
Tablo 7: 7. ve 21. günlerdeki McFarland standardı	38
Tablo 8: 7. ve 21. günlerdeki endoskopik derecelendirme skorları	40
Tablo 9: Histopatolojik sonuçların değerlendirilmesi.....	41

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: 7 haftalık embriyonun görünümü	4
Şekil 2: Eksternal Burun.....	5
Şekil 3: Osteomeatal Kompleks Koronal Kesiti.....	8
Şekil 4: Lateral Nazal Duvar Sagittal Görünümü.....	10
Şekil 5: Nazal Septum	12
Şekil 6: Nazal Valf.....	12
Şekil 7: Nazal Septumun Damarsal Yapısı.....	14
Şekil 8: Lateral nazal duvarın damarsal yapısı	15
Şekil 9: Eksternal Burun İnnervasyonu	15
Şekil 10: Tavşan maksiller sinüs anatomisi.....	16
Şekil 11: Çalışma planı.....	34
Şekil 12: Nazal Sürüntülerdeki Bakteri Sayımı.....	39
Şekil 13: Endoskopik derecelendirme sistemi sonuçları	40

RESİM LİSTESİ

Resim 1: New Zealand White ırkı tavşanlar ve barınma koşulları.....	33
Resim 2: Tampon yerleştirilmesi ve transnazal enjeksiyon	34
Resim 3: Endoskopik muayene	35
Resim 4: Orta meatustan mukus toplanması	36
Resim 5: Epitelyal inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve goblet hücre hiperplazisi (X10; H&E)	42
Resim 6: Epitelyal goblet hücre hiperplazisi (X20; H&E).....	42
Resim 7: Epitelyal erozyon (X20; H&E)	43
Resim 8: Submukozal mukus glandları (X10; H&E).....	43

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı *Pseudomonas aeruginosa* sinüziti oluşturulmuş tavşanlarda topikal oksitetrasiklin, polimiksin B, nistatin ve deksametazon kombinasyonu tedavisinin endoskopik, mikrobiyolojik ve histopatolojik sonuçlarını göstermek ve plasebo ile karşılaştırmaktır.

Metot: Çalışma 6 adet New Zealand White ırkı tavşan üzerinde, her grupta 3 tavşan olacak şekilde 2 grupta yapıldı. *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 suşu ile deneysel sinüzit modeli oluşturulup iki gruba ayrılan tavşanlar 7 gün sonrasında nazal sürüntü ve endoskopik muayene ile değerlendirilip ilk gruba 14 gün boyunca serum fizyolojik ikinci gruba 14 gün boyunca topikal oksitetrasiklin, polimiksin B, nistatin ve deksametazon kombinasyonu tedavisi uygulandı. Nazal sürüntülerden bakteri sayımı, endoskopik derecelendirme ve histopatolojik inceleme yapılarak iki grup karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmamızda elde edilen verilerin analizi sonucunda topikal oksitetrasiklin, polimiksin B, nistatin ve deksametazon kombinasyonu tedavisi kullanan grupta plasebo kullanan gruba göre bakteri sayımı ve endoskopik derecelendirme skorlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmiştir. Tedavi grubunda submukozal kalınlıkta ve mukus gland sayısındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Sonuç: Mevcut bulgular topikal oksitetrasiklin, polimiksin B, nistatin ve deksametazon kombinasyonu tedavisinin *Pseudomonas* sinüzitinde faydalarını göstermiştir. Topikal ajanlarla *P. aeruginosa* enfeksiyonlarını tamamen ortadan kaldırmak için daha yüksek konsantrasyonların ve/veya alternatif yardımcı tedavilerin geliştirilmesi gerekebilir.

Anahtar Kelimeler: sinüzit modeli, tavşan, topikal antibiyoterapi

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to demonstrate the endoscopic, microbiological and histopathological results of topical oxytetracycline, polymyxin B, nystatin and dexamethasone treatment in rabbits for *Pseudomonas aeruginosa* sinusitis and to compare with placebo.

Method: The study was performed on 6 New Zealand White rabbits, in 2 groups with 3 rabbits in each group. An experimental sinusitis model was created with *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 strain and the rabbits divided into two groups were evaluated by nasal swab and endoscopic examination 7 days later, and the first group was treated with saline for 14 days, the second group was treated with a combination of topical oxytetracycline, polymyxin B, nystatin and dexamethasone for 14 days. Bacteria counting, endoscopic grading and histopathological examination were performed on nasal swabs and the two groups were compared.

Results: As a result of the analysis of the data obtained in our study, a statistically significant difference in bacterial count and endoscopic grading scores was obtained in the group using topical oxytetracycline, polymyxin B, nystatin and dexamethasone combination treatment compared to the group using placebo. The reduction in submucosal thickness and the number of mucous glands in the treatment group was statistically significant.

Conclusion: Current findings showed the benefits of topical oxytetracycline, polymyxin B, nystatin and dexamethasone combination therapy in *Pseudomonas* sinusitis. It may be necessary to develop higher concentrations and/or alternative adjunctive therapies to completely eliminate *P. aeruginosa* infections with topical agents.

Keywords: sinusitis model, rabbit, topical antibiotic therapy

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik sinüzit bozulan mukosilyer klirens sonucu oluşan bakteriyel enfeksiyon ve kolonizasyonun inflamatuvar yanıtı başlattığı çok faktörlü bir hastalık sürecidir. Hastalıklı sinüsleri kolonize eden bakteriler, hasarlı epitelden, azalmış immün mekanizmalarından ve çoğalmak için zengin besin ortamından yararlanır. Bu bakteriler daha sonra biyofilmler oluşturmak için birbirine bağlanabilir ve kronik sinüzitte bu tür bakteriyel biyofilmler hastaların %29-72'sinde mevcuttur (1). Kronik sinüzitte mikroorganizmaları yok etmek için gereken yeterli antibiyotik maruziyetini sağlamak amacıyla uzun süreli antibiyotik tedavisi gerekir. Kronik sinüzitlerde tedaviye dirençteki en büyük faktör bakterilerin antibiyotiğe dirençli biyofilmler oluşturmasıdır. Özellikle *Pseudomonas aeruginosa* (PSA) ile enfekte olan hastalarda inflamasyon fazladır ve yaşam kaliteleri önemli ölçüde etkilenmiştir. Kronik süpüratif otitis media ve kronik sinüzitin mikrobiyolojisi benzer olup PSA en sık rastlanan etkenlerden biridir (2). Kinolon grubu antibiyotiklerle tedaviye dirençli hale gelen kronik süpüratif otitis media hastalarında topikal oksitetrasiklin, polimiksin B, nistatin ve deksametazon kombinasyonu (*Auricularum*) en etkili tedavilerden biridir (3).

Bu çalışmanın amacı PSA sinüziti oluşturulmuş tavşanlarda topikal oksitetrasiklin, polimiksin B, nistatin ve deksametazon kombinasyonu tedavisinin endoskopik, mikrobiyolojik ve histopatolojik sonuçlarını göstermek ve plasebo ile karşılaştırmaktır. Kronik sinüzitlerde uygulanan sistemik antibiyotik tedavisi, biyofilmlerde bulunan bakterileri yok edecek kadar yüksek konsantrasyonlara ulaşamaz. Ek olarak, β -laktamaz üreten bakterilerin prevalansı artmakta, dolayısıyla bu enfeksiyonların tedavisi daha da zorlaşmaktadır. Bununla birlikte, topikal antibiyotikler, potansiyel sistemik yan etkileri en aza indirirken, bakteriyel biyofilmleri bozacak kadar büyük konsantrasyonlarda ilaçları lokal olarak verebilirler (4). Bu sebeple kronik süpüratif otitis media tedavisinde topikal olarak kullanılan *Auricularum* otik tozun kronik sinüzitte de etkili bir tedavi yöntemi olabileceği öngörülmektedir.

Oksitetrasiklin, tetrasiklin grubu bir antibiyotik olup bakterilerde protein sentezi inhibisyonu yaparak etki göstermektedir. Polimiksin B, gram negatif bakterilerin dış membranlarının geçirgenliğini değiştirerek ve membran bütünlüğünü

bozarak etki gösterir. Nistatin mantarların hücre membranındaki ergosterole bağlanıp membranda porlar oluşturarak antifungal etki göstermektedir. Deksametazon glikokortikoid bir ilaç olup antiinflamatuvar etkinliğe sahiptir. Bu ilaçların kombinasyonunun antiinflamatuvar, antifungal ve geniş spektrumlu antibiyotik etkiyle kronik sinüzit mikrobiyolojisinde bulunan bakteriyel ve fungal patojenlerin tedavisinde kullanılabileceği öngörülmüştür. Literatürde insanlarda bu ilaçlar tekli veya kombine olarak sinüzit tedavisinde kullanılsa da bu dört ilacın kombine olarak kullanıldığı ve histopatolojik ve endoskopik etkilerinin incelendiği bir çalışma bulunmamaktadır (5,6).

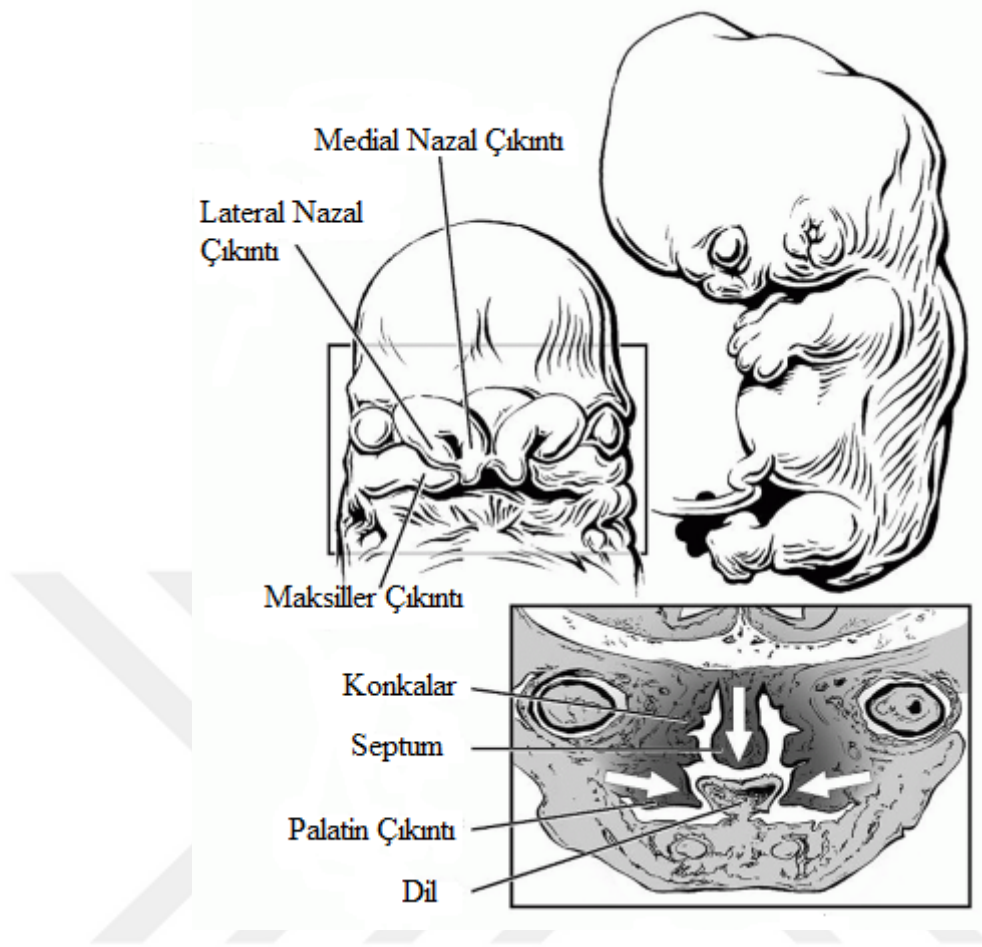


2. GENEL BİLGİLER

2.1. BURUN VE PARANAZAL SİNÜSLERİN EMBRİYOLOJİSİ

Burun ve paranasal sinüslerin embriyolojik gelişimi gebeliğin dördüncü haftasında başlar ve iki sürece ayrılabilir. İlk olarak, embriyo başında iki farklı burun boşluğu oluşur; ikinci olarak, lateral nazal duvarlar konkaları ve sinüsleri oluşturmak için invajine olur. Dördüncü ila sekizinci gebelik haftalarında, frontonazal ve maksiller çıkıntıların katılımıyla embriyo ayrı burun boşlukları geliştirir. Frontonazal çıkıntı, ön beyin üzerinde büyüyerek nazal plakodlarının oluşumuna katkıda bulunur. Plakodun her iki tarafında medial ve lateral nazal çıkıntılar gelişir ve bunlar sonunda burun deliklerini oluşturur. Medial ve lateral nazal çıkıntılar büyüdükçe, sadece nazobukkal membran kalana kadar invajine olan iki nazal çukur oluşur. Bu zar onuncu haftada yırtılır ve böylece burun ile nazofarenks arasındaki iletişimi sağlar. Medial nazal çıkıntının maksiller çıkıntı ile füzyonu üst maksilla, kolumella ve üst dudağın filtrumunu oluşturur (Şekil 1). Frontonazal çıkıntı ise burun kemiklerini, frontal kemikleri, burun kırındaklarını, etmoid kemikleri, santral kesici dişleri ve sert damağı oluşturur. Septum, frontonazal çıkıntının arka orta hattının büyümesinden ve maksiller çıkıntılardaki mezodermin orta hat uzantılarından kaynaklanır. Primer ve sekonder palatin çıkıntılar, burun boşluğunu ve nazofarinksi ağız boşluğu ve orofarinksten ayırmak için eksenel bir düzlemde birleşir (Şekil 1). Nazal septum ve palatin çıkıntılar dokuzuncu haftada anteriorda kaynaşmaya başlar ve füzyon posteriorda on ikinci haftada tamamlanır. Medial nazal çıkıntının maksiller çıkıntı ile füzyon yetmezliği veya palatin çıkıntılarının füzyon yetmezliği yarık dudak veya damak deformitesi ile sonuçlanır.

Altıncı gebelik haftasında mezenkim basit bir lateral nazal duvar oluşturur. Yedinci hafta boyunca, üç konkaya yol açan üç eksenel oluk oluşur (Şekil 1). Onuncu hafta boyunca maksiller sinüsün gelişimi orta meatusun invajinasyonu ile başlar. Aynı zamanda, unsinat çıkıntı ve bulla etmoidalis, hiatus semilunaris olarak bilinen dar bir oluk oluşturur. On dördüncü haftada anterior etmoidal hücreler üst orta meatustan, posterior etmoidal hücreler ise superior meatusun tabanından ortaya çıkar. Otuz altıncı haftada lateral nazal duvarın gelişimi tamamlanır. İlk tam olarak gelişen etmoid sinüslerdir, bunu sırasıyla maksiller, sfenoid ve frontal sinüsler takip eder (7).



Şekil 1: 7 haftalık embriyonun görünümü

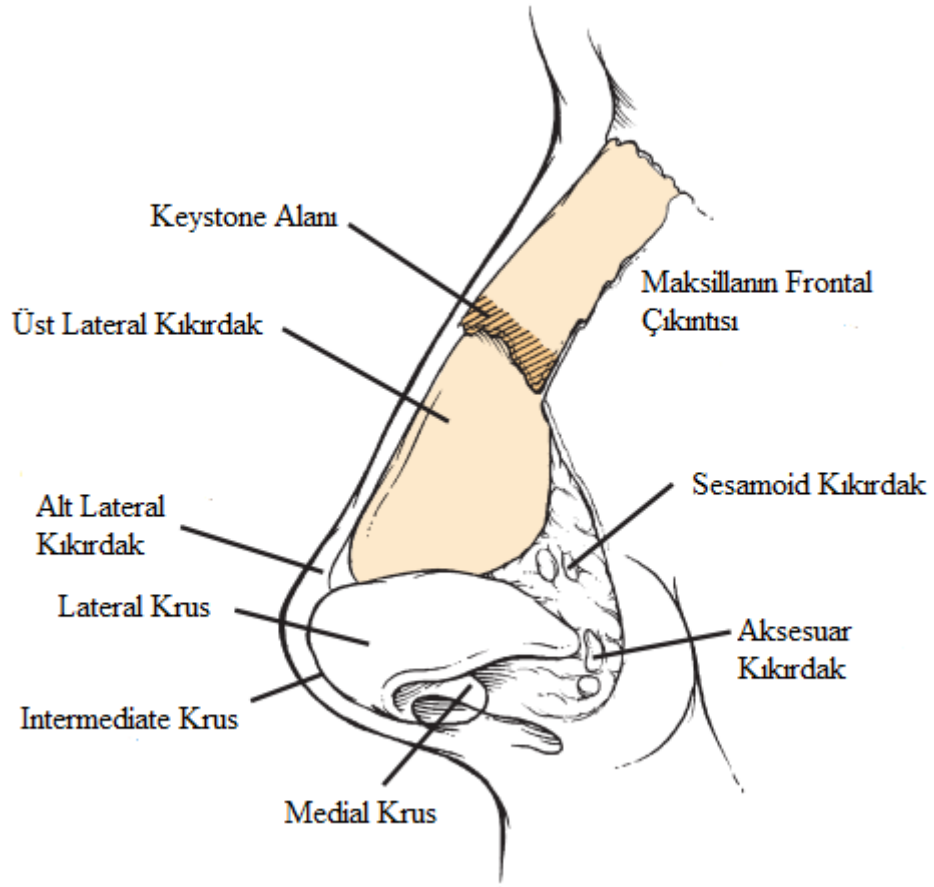
2.2. BURUN VE PARANAZAL SİNÜSLERİN ANATOMİSİ

2.2.1. Eksternal Burun

Kemik kubbe, merkezde nazal kemiklerden ve lateralde maksillanın frontal çıkıntılarından oluşan piramit şeklinde bir yapıdır. Bu kemiklerin ossifikasyonu üçüncü trimesterin sonunda başlar ve doğumdan sonra yıllarca devam eder (8). Nazal kemikler, rhinion noktasında üst lateral kıkırdaklarla (ÜLK) birleşir. Burnun orta kısmı, ÜLK'lerden ve septal kıkırdığın dorsal bölümünden oluşur. Hiyalin kıkırdaktan oluşan bu yapılar, tek bir birim olarak kaynaşmıştır. ÜLK'lerin sefalik uçları, burun kemikleri tarafından 11 mm'ye kadar örtülür (9). Lateralde ÜLK'ler kemikli piramit ile eklem yapmaz; bunun yerine, içinde sesamoid kıkırdakların bulunduğu fibröz bir doku ile maksillanın frontal çıkıntısına bağlanırlar (Şekil 2). Bu nedenle, ÜLK'lerin nazal

kemik ve septum ile bağlantılarının korunması destabilizasyonu önlemek için çok önemlidir.

Burunun alt üçte biri esas olarak alar kırıkdağlarından oluşur. Alar kırıkdağları, medial crura, lateral cruradan ve aralarında intermedial crustan oluşan burun ucunun tanımlanmasında önemli bir role sahip olan iki loblu yapılardır. Bu kırıkdağlar, interdomal bağ adı verilen enine, fibröz bağ dokusu ile birbirine bağlanır (10). Yapısal tip desteği, esas olarak, ÜLK'nin alt sınırı ile lateral krus ve kaudal septum tarafından sağlanır. Üst burnun yüzeysel fasyasından kaynaklanan dermokartilajinöz bağ, ek tip desteği sağlamak için intermedial krus ve kaudal septuma yapışır (11).



Şekil 2: Eksternal Burun

2.2.2. Etmoid Sinüs

Etmoid sinüsler, burnun merkezi yapılarıdır.

Etmoid sinüsün yan duvarı veya lamina papirasea orbitanın medial duvarını oluşturur. Etmoid kemiğin orta hat dikey plakasını süperiorda ön kraniyal fossada bulunan crista galli ve inferiorda nazal septuma katkıda bulunan perpendiküler plaka

oluşturur (Şekil 3). Etmoid kemiğin yatay plakasını medialde medial cribriform plaka ve lateralde etmoid çatı oluşturur. Etmoid çatı, tüm kafatası tabanındaki en ince kemik olan lateral lamellada cribriform plaka ile eklem yapar. Lateral lamellanın uzunluğu, cribriform plakanın etmoid çatıya göre konumuna bağlıdır. Keros tip 1 kafa kaidesinde, plaka etmoid çatının 1 ila 3 mm altında bulunur. Keros tip 2'de mesafe 4 ila 7 mm'dir. Keros tip 3'te 8 ila 16 mm'dir, bu nedenle uzun dikey bir lateral lamella oluşturur (Tablo 1). Düşük cribriform plakalı hastaların, özellikle Keros 3'ün, endoskopik sinüs cerrahisi sırasında beyin omurilik sıvısı kaçağı açısından en büyük risk altında olduğuna inanılmaktadır.

Tablo 1: Keros sınıflaması

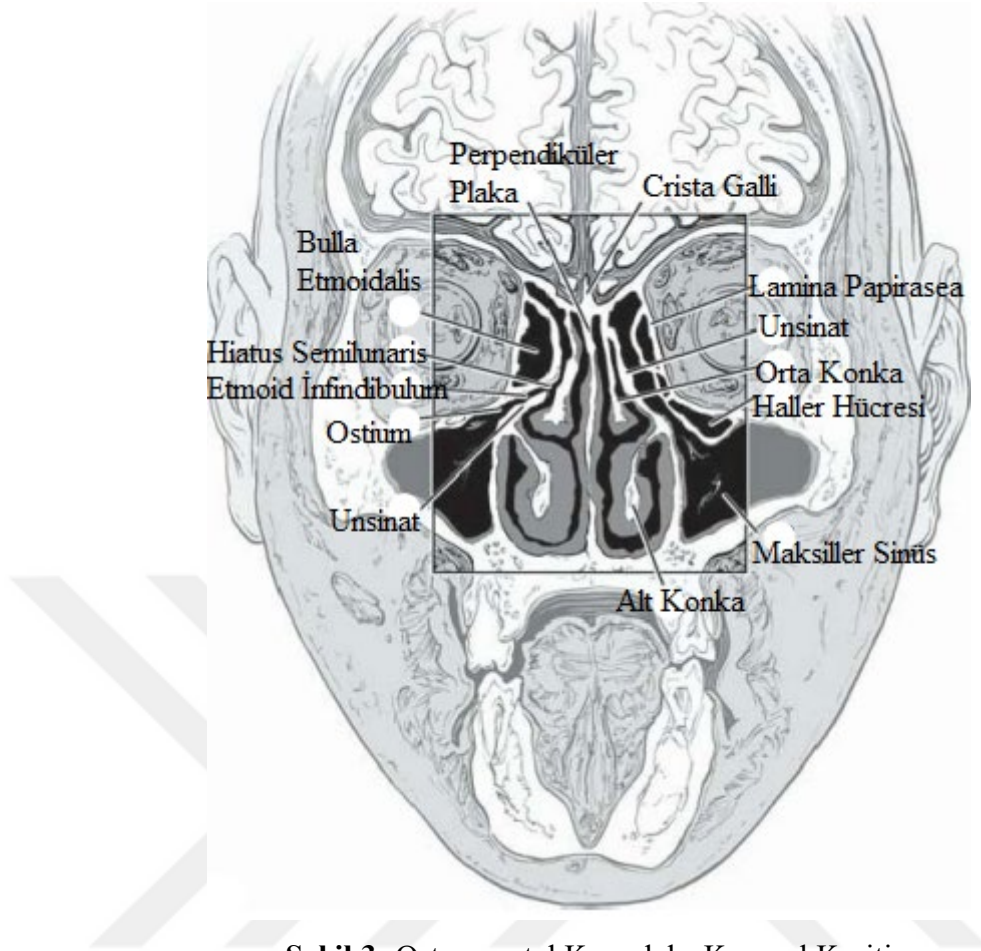
Keros Sınıflaması	Mesafe
Tip 1	1-3 mm
Tip 2	4-7 mm
Tip 3	8-16 mm

Etmoid sinüsler, beş kemikli bölme veya lamel ile ayrılır. Bu lameller en önden arkaya doğru birinci (unsinat çıkıntısı), ikinci (bulla etmoidalis), üçüncü (bazal lamella), dördüncü (süperior konka) ve beşinci (supreme konka) lamel olarak adlandırılır. Bu bölmeler, etmoid hava hücrelerini oluşturan gelişme sırasında havalanır. Havalanma orta konkanın yapışma yerinin önüne doğru çıkıntı yapıyorsa, hava hücreleri agger nasi hücreleri olarak adlandırılır. Unsinat çıkıntısı, anterosuperiordan posteroinferiora doğru uzanan L şeklinde bir kemiktir. Unsinatın posterosuperior kenarı bulla etmoidalisin ön kenarına paralel uzanır ve arka ucu palatin kemiğine ve alt konkaya tutunur. Unsinatın üst kısmı sıklıkla lamina papiraseaya yapışır, ancak agger nasi hücrelerinin posteromedial duvarına, kafa tabanına veya orta konkaya da yapışabilir. Bulla etmoidalis veya ikinci lamel, en sabit ve genellikle en büyük ön etmoid hava hücresidir. Lateralde lamina papiraseaya ve posteriorda bazal lamellaya tutunabilir (Şekil 3). Etmoid bülmanın havalanmaması bireylerin %8'inde görülür (12). Bazal lamella, ön ve arka etmoid sinüsler arasındaki ayrım çizgisidir. Bazal lamellanın alt kısmı, orta konkayı lateral nazal duvara bağlar. Endoskopik sinüs cerrahisi sırasında bazal lamellanın alt kısmının korunması orta konkaya stabilite sağlar. Posterior etmoidal hücreler genellikle daha büyüktür ve sfenoid sinüsün lateralinde ve

superiorunda pnömatize olabilir. Bu hücreler Onodi hücresi olarak adlandırılır ve ameliyat sırasında optik sinirin ayrılması ve potansiyel yaralanması için bir risk faktörüdür.

Etmoid sinüslerin lamelleri, dört reses ile ayrılır: frontal reses, infundibulum, sinüs lateralis (retrobullar reses) ve sfenoetmoidal reses. Frontal reses, frontal sinüsü boşaltır; bulla etmoidalis ve agger nasi hava hücrelerinin pnömatizasyonlarına bağlı olarak anatomi oldukça değişkendir (13). Etmoidal infundibulum, unsinat çıkıntının lateralindeki üç boyutlu bir alandır. Unsinat çıkıntının serbest içbükey arka kenarı ile bulla etmoidalisin dışbükey ön yüzü arasında hiatus semilunaris adı verilen ve önden infundibulumu açılan kapı görevi gören iki boyutlu bir yarık vardır. Maksiller sinüsün ostiumu unsinat çıkıntının lateralinde etmoidal infundibulumun derinliklerinde yer alır. Bazal lamellanın önündeki etmoid sinüsler, maksiller sinüs ve frontal sinüsün tümü doğrudan infundibulum içine veya yakınına drene olur. Osteomeatal kompleks medialde orta konka, lateralde lamina papirasea, posteriorda bazal lamella ve superiorda etmoid çatı ile sınırlanan alanı ifade eder (12). Retrobullar reses ancak bulla etmoidalisin arka duvarı bazal lamelladan belirgin hale gelmek için havalanırsa oluşur. Sfenoetmoidal reses, superior meatusun arka ucunda yer alır. Posterior etmoid ve sfenoid sinüsler buraya drene olur.

Anterior etmoid arter orbitadaki oftalmik arterden köken alır ve anterior etmoidal forameninden geçerek anterior etmoidal hücrelere girer. Arter tipik olarak kafa tabanının çok yakınında etmoid çatıların birleştiği yerden geçer ve frontal recessin arka sınırını işaretler. Arter %40 olguda kısmen ya da tamamen dehissan kemiksi bir kanal içinde yol alır (12). Anterior etmoid arterin lateral lamelladan anterior kranial fossaya girdiği bölge kafa kaidesinin en zayıf kısmıdır ve etmoidin çatısının sadece onda biri kadar sağlamdır (12).



Şekil 3: Osteomeatal Kompleks Koronal Kesiti

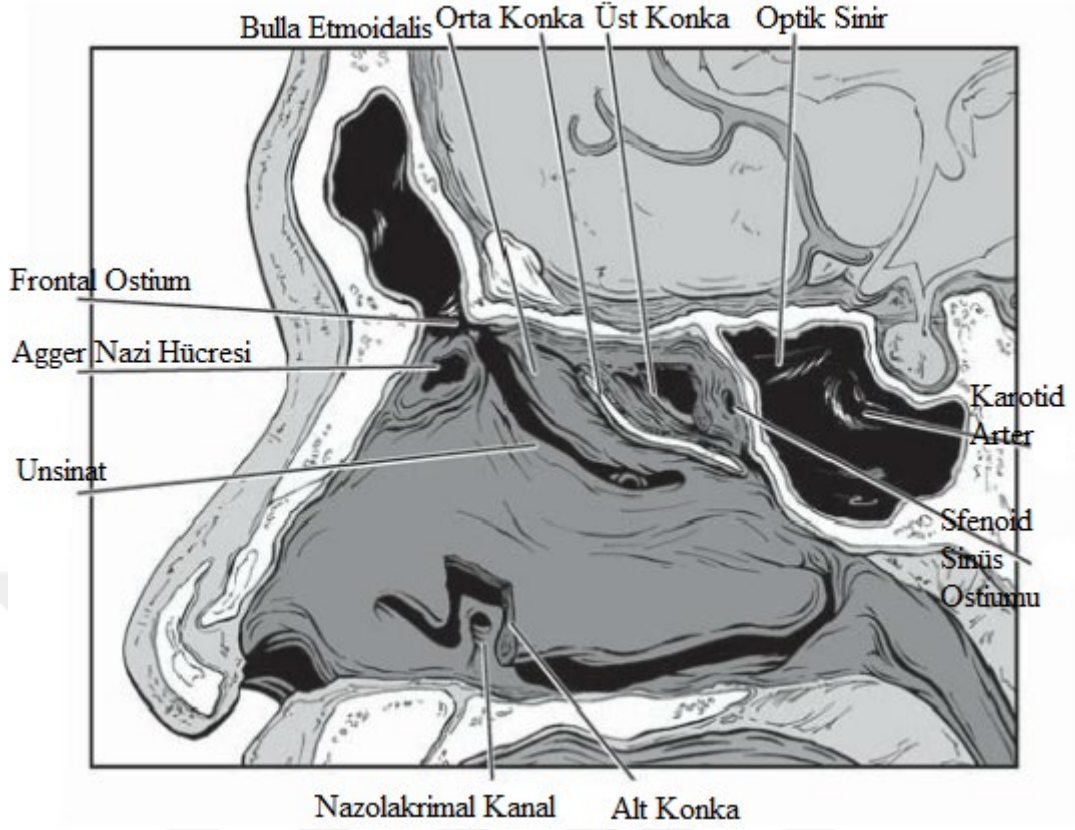
2.2.3. Maksiller Sinüs

Maksiller sinüs, maksiller kemik içindeki pnömatize boşluktur ve paranasal sinüslerin en büyüğüdür. Ön duvar, maksillanın fasiyal yüzeyinden kaynaklanır. Arka duvar pterygopalatın fossayı sınırlar. Medial duvar nazal kavitenin lateral duvarını oluşturur, sinüsün tabanı alveolar çıkıntıdır ve superior duvar orbita tabanı olarak görev yapar. Infraorbital sinir, infraorbital foramen yoluyla maksillanın ön kısmından çıkmak için orbital tabanı geçer. Infraorbital sinir kanalı, vakaların %14'ünde maksiller sinüs içine dehissandır ve endoskopik sinüs cerrahisi sırasında risk altında olabilir. Birinci ve ikinci molar diş kökleri, vakaların %2'sinde maksiller sinüs içinde bulunabilir. Bu hastalar, bu bölgelerde diş çekiminin ardından oroantral fistül gelişimi açısından risk altındadır. Maksiller sinüsün doğal ostiumu medial duvarın superior yönüne açılır ve etmoidal infundibulumla drene olur. Aksesuar maksiller sinüs ostiumları, insanların %15 ila %40'ında bulunur, en yaygın olarak alt konkanın

insersiyonunun üzerindeki unsinat çıkıntının posterior superiorunda bulunur. Nadiren, maksiller sinüs ile orbita tabanı arasında lateral olarak pnömatize olan bir Haller hücresi veya etmoidal hücre mevcut olabilir. Haller hücrelerinin varlığı maksiller infundibulumu potansiyel olarak daraltabilir ve sinüs drenajını bozabilir (14).

2.2.4. Frontal Sinüs

Frontal sinüsün boyutu pnömatizasyon derecesine bağlı olarak değişir, %5 oranda hiç bulunmayabilir ve genellikle intersinüs septum ile bölünür. Frontal sinüsün anterioru, sinüsü anterior kranial fossadan ayıran posteriorunun iki katı kalınlıktadır. Sinüs tabanı aynı zamanda supraorbital çatı görevi görür ve drenaj yolu sinüs tabanının posteromedial kısmında yer alır. Frontal sinüsün drenajı, sagittal düzlemde kum saati şeklindeki yapıyı andıran çıkış yolu ile karmaşık bir anatomiye sahiptir (Şekil 4) (12,13). Üst kısım frontal sinüs içine genişler ve alt kısım frontal resese doğru genişler. Frontal sinüs çıkış yolu drenaj paterninin değişkenliği, çevredeki etmoid hava hücrelerinin pnömatizasyonuna ve unsinat çıkıntının pozisyonuna bağlıdır. Belirgin derecede pnömatize agger nasi hücresi veya etmoid bulla, frontal resesi daraltarak frontal sinüs drenajını engelleyebilir. Frontal sinüsün drenajı unsinat çıkıntının üst kısmının bağlandığı anatomik yapıya bağlıdır (15). En yaygın varyasyonda unsinat çıkıntının anterosuperior kısmı, lamina papiraseaya yapışır, böylece unsinat çıkıntı etmoidal infundibulumu frontal resesten ayırır. Bu durumda frontal reses, unsinat çıkıntı ile orta konka arasında, etmoidal infundibulumun medialinde orta meatusa açılır. Unsinat çıkıntı etmoid çatıya veya orta konkaya yapıştığında, frontal reses doğrudan etmoidal infundibulumu açılır ve etmoid inflamasyonun varlığında frontal sinüste inflamasyona neden olabilir. Frontal sinüs, hastaların %88'inde unsinat çıkıntının medialinde ve geri kalan %12'sinde unsinatın lateralinde orta meatusa açılır.



Şekil 4: Lateral Nazal Duvar Sagittal Görünümü

2.2.5. Sfenoid Sinüs

Sfenoid sinüs birçok önemli nörovasküler ilişkiye sahiptir. İnternal karotid arter, kavernoöz sinüs boyunca ilerlerken sfenoid sinüsün lateralindedir ve bireylerin %65'inde lateral sfenoid sinüs duvarında bir çıkıntı oluşturur (Şekil 4) (14). İnternal karotid arteri sfenoid sinüsten ayıran kemiksi yapıların yaklaşık %25'i kısmen dehisandır. Sfenoid sinüs duvarları ile ilgili tüm yapıların görünürlüğü sinüsün pnömatizasyon derecesine bağlıdır. Pnömatizasyon derecesi üç tipe ayrılır: sellar tip (%86), presellar (%11) ve konkal tip (%3) (14). Sfenoid sinüsün normal gelişimi 20 yaşında tamamlandığı için presellar ve konkal tipler çocuklarda daha sık görülür. Sellar tip sfenoid sinüste superior duvar, sella tursica ve hipofiz bezine göre aşağı doğru pnömatize olur. Sfenoid sinüsün arka duvarı klival duvardır ve sfenoid sinüsün en kalın duvarıdır. Sfenoid sinüs ostiumu sfenoetmoidal resese açılır. Sfenoid sinüs ostiumunun anatomik bir çalışmada, sfenoid sinüsün doğal ostiumunu bulmak için en iyi belirtecin üst konkanın posteroinferior ucu olduğu görülmüştür (16). Çoğu insanda, üst konkanın posteroinferior ucunun, sfenoid sinüsün tabanı ile aynı yatay

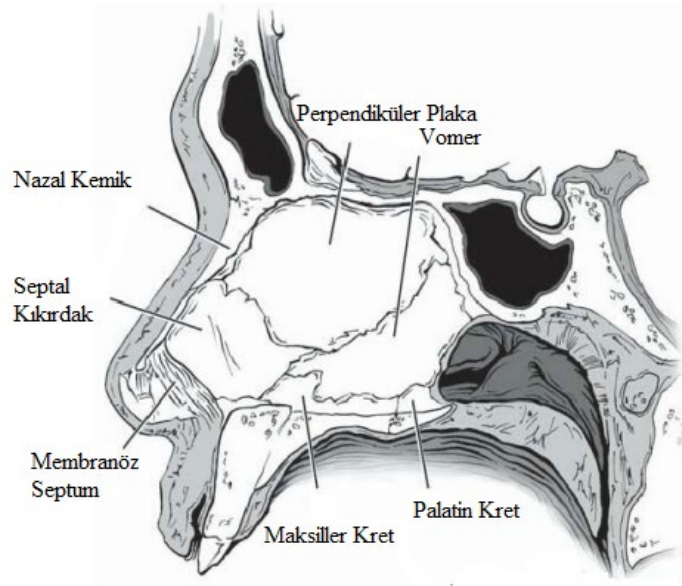
düzlemde yer aldığı anlaşılmıştır. Ostiumun olguların %83'ünde superior konkanın medialinde ve %17'sinde lateralinde yer aldığı görülmüştür. Sfenoid septum genellikle sinüsü iki asimetrik parçaya böler ve optik sinir veya karotid arter üzerindeki kemik çıkıntılara yapışabilir.

2.2.6. Konkalar

Konkalar lakrimal kemik ve etmoid kemikle beraber lateral nazal duvarı oluşturur. Alt, orta ve üst konkalar yapısal destek için ince bir kemikten oluşur ve yapışık bir mukoperiosteum ile örtülür. Alt konkalar, palatin kemiğin dikey plakası ve maksillanın nazal yüzeyi ile eklem yapar. Alt konkanın ön ucunda çok katlı skuamöz epitel bulunurken, diğer tüm yüzeyleri psödostratifiye silialı kolumnar solunum epitel kaplar. Mukoza, üst solunum yolu için bir temizleme ve filtreleme sistemi görevi gören ve aynı zamanda burun içindeki nem içeriğinin korunmasına yardımcı olan burun içindeki mukus tabakasına sürekli hareket sağlar. Konkalar, etkili intranasal yüzey alanını maksimize eder ve solunan havayı hızla nemlendirir ve ısıtır (17).

2.2.7. Septum

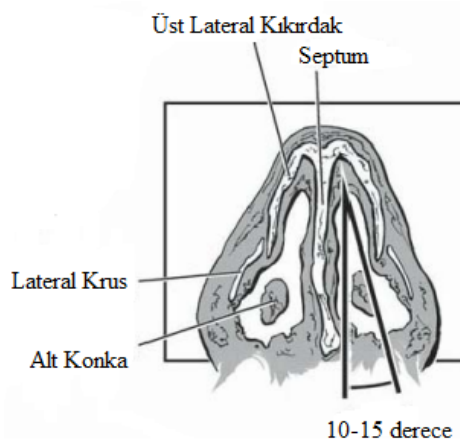
Septum iki burun boşluğunu birbirinden ayırır, burun için yapısal destek sağlar ve burun boşluğundaki hava akışını etkiler. Septum, solunum mukozası ile kaplı kıkırdak ve kemik plakalardan oluşur. Membranöz septum kolumellayı septal kıkırdağa bağlar. Septal kıkırdak, ön septumun çoğunluğunu oluşturur. Etmoid kemiğin perpendiküler plakası, nazal septumun kemikli posterosuperior bölümünü oluşturur ve vomer, kemikli posteroinferior bölümünü oluşturur. Nihayet; nazal, frontal, maksiller ve palatin kemiklerin her biri, septumun çevresine nazal kretlere katkıda bulunur.



Şekil 5: Nazal Septum

2.2.8. Nazal Valf

Nazal valf, kemik iskelet ile burun ucu arasında köprü görevi gören, burnun hareketli, hava akışını düzenleyen kısmıdır. Bu valf, nazal hava yolunun en dar kısmıdır ve nazal hava akımına karşı en büyük direnci oluşturur. Nazal valf, üst lateral kıkırdakların kaudal ucu ile superior septum arasındaki alanı içerir. Bu segmentler genellikle 10 ila 15 derecelik bir açı oluşturur. Daha az bir açı, hava akışı türbülansına ve burun tıkanıklığına neden olabilir. Nazal valf bölgesi, üst lateral kıkırdağın kaudal kenarı tarafından superolateral olarak sınırlanır. Lateral sınır, apertura piriformisi ve fibrotik dokuyu içerir. Alt konka başı, nazal valvin arka sınırını oluşturur.



Şekil 6: Nazal Valf

2.2.9. Burnun Kanlanma ve İnnervasyonu

Burun boşluğu son derece vasküler bir anatomiye sahiptir. Dış ve iç karotid arterlerin uç dalları anastomozlar yaparak burun boşluğunun mukozasını besler. Kiesselbach alanı veya Little alanı adı verilen ve her iki sistem tarafından kanlanma sağlanan pleksus bölgesi anterior nazal septumda yer alır (Şekil 7).

Nazal kaviteyi besleyen eksternal karotid arter dalları fasiyal arter ve internal maksiller arterdir. Fasiyal arter, buruna giren ve anterior nazal septumu besleyen superior labial arter dalını verir. İnternal maksiller arter pterygopalatin fossa içinde seyreder ve sfenopalatin, desendan palatin, faringeal, infraorbital ve posterior-superior alveolar arterlerde son bulur. Sfenopalatin arter burun boşluğuna sfenopalatin foramen yoluyla girer ve burada daha sonra konkal (posterolateral) ve septal (posteromedial) dallara ayrılır (18, 19). Desendan palatin arter, büyük palatin kanaldan geçerek büyük palatin arter haline gelir ve incisive forameninden burun boşluğuna girerek sfenopalatin arterin medial dalları ile septumun anteroinferiorunu beslemek için anastomoz yapar. Vidian arteri, internal karotid arter ile sfenopalatin arterin bir dalı ve dolayısıyla eksternal karotid arter arasında önemli bir anastomozu paylaşır (Şekil 8).

İnternal karotid arter, oftalmik arterin etmoid dalları yoluyla nazal mukozayı besler. Posterior etmoid arter, posterior etmoid kanaldan anterior kranial fossaya geçer ve posterior septumun üst kısmını ve lateral nazal duvarı besleyen lateral ve medial dallara ayrılır. Anterior etmoid arter anterior etmoid kanaldan nazal kaviteye girer ve anterior kafa tabanı bölgesine anteromedial olarak geçer. Orada ön etmoid çatıyı geçerek fovea etmoidalis ve cribriform plakaya ulaşarak anterior meningeal arter ve septumun ön üst kısmını besleyen arter dallarına ayrılır.

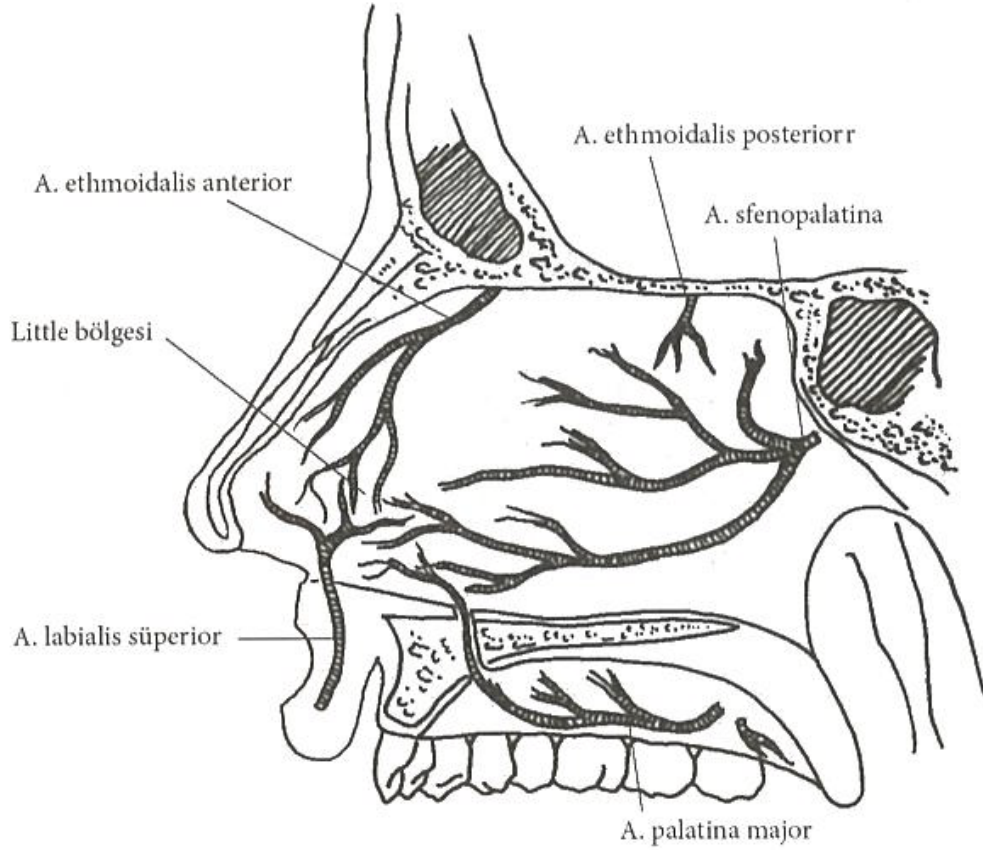
Venöz drenaj arteriyel damarları takip eder ve fasiyal ven ve pterygoid pleksus yoluyla internal juguler vene veya oftalmik ven yoluyla kavernöz sinüse boşalır.

Maksiller sinüs ostiumu, anterior ve posterior epistaksis arasındaki ayırıcı çizgidir. Anterior kanamaya erişim genellikle daha kolaydır ve bu nedenle daha az tehlikelidir. Posterior epistaksis tedavisi daha sorunludur, çünkü görülmesi daha zordur.

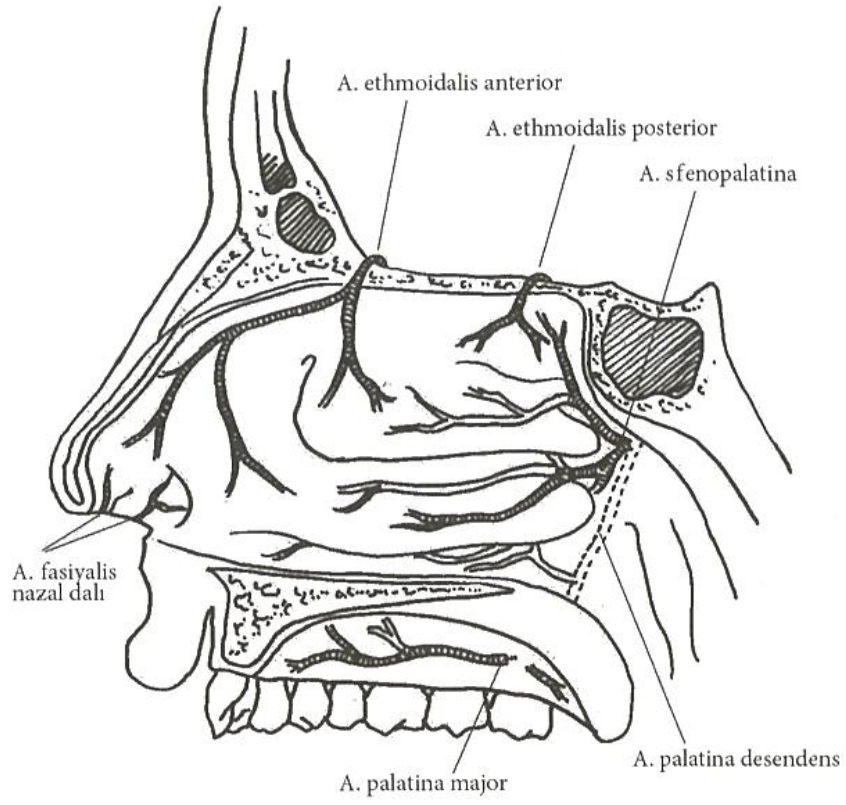
Nazal mukozanın innervasyonu hem otonomik hem de duyuşal bileşenleri içerir. Otonom sinir sistemi, burunda bulunan damar tonusunu, konka konjesyonunu ve burun salgılarının derecesini düzenler. Presinaptik parasempatik lifler fasiyal sinir

boyunca ilerler ve genikülat ganglionda büyük yüzeysel petrosal sinir olarak devam eder. Bu lifler daha sonra derin petrosal sinirle birleşerek vidian siniri oluşturur. Vidian sinir içinde, lifler sfenopalatin gangliona gider ve nazal mukozayı innerve etmeden önce postganglionik nöronlarla sinaps yapar. Postsinaptik sempatik lifler sfenopalatin gangliondan geçer ve nazal mukozada sonlanır. Trigeminal sinirin birinci ve ikinci dalları nazal mukozaya duyusal innervasyon sağlar. Trigeminal sinir lifleri ayrıca sfenopalatin gangliondan geçer ve ağrı, sıcaklık ve dokunma duyularını iletir.

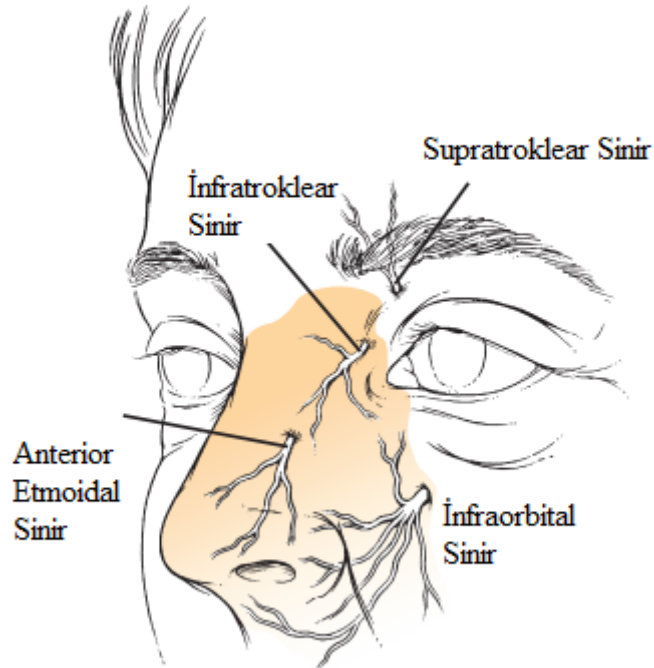
Eksternal burnun duyusal innervasyonu trigeminal sinirin ilk iki dalı tarafından sağlanır. Anterior etmoid sinirlerin supratroklear, infratroklear ve eksternal dalları üst, dorsal ve nazal yüzeylerinin duyusunu sağlarken, infraorbital sinir lateral duvarların duyusunu sağlar (Şekil 9).



Şekil 7: Nazal Septumun Damarsal Yapısı



Şekil 8: Lateral nazal duvarın damarsal yapısı

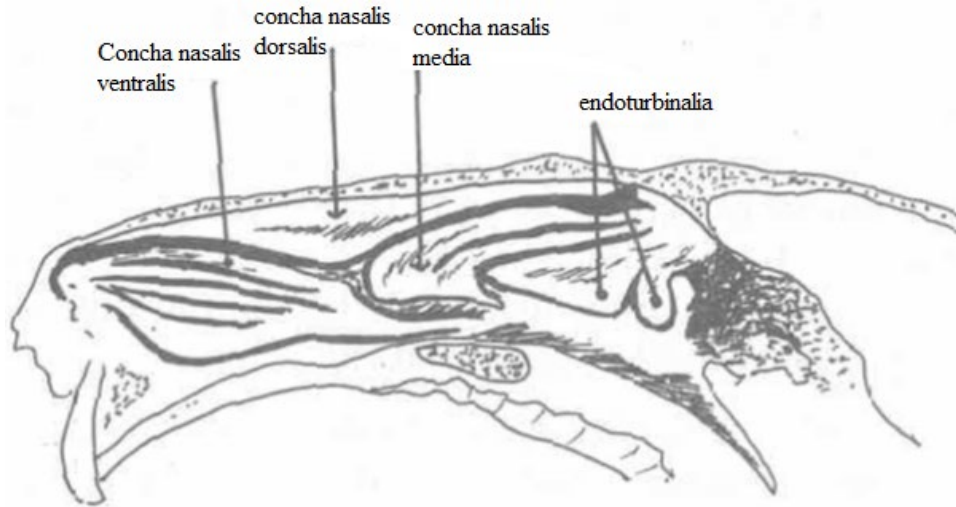


Şekil 9: Eksternal Burun İnnervasyonu

2.3. TAVŞAN BURUN ANATOMİSİ

Tavşan burnu bir dizi önemli anatomik yapı içerir. İnsanlardaki gibi nazal septum, burun boşluğunu iki ayrı pasaja ayırır. Bir diğer önemli yapı da konka kemikleridir. Bunlar burun boşluklarının içinde yer alan ve hava yollarının yüzey alanını artırmaya yardımcı olan küçük, kıvrımlı kemiklerdir. Bu, solunabilen hava miktarını artırır ve havanın akciğerlere ulaşmadan önce ısınmasına ve nemlenmesine yardımcı olur.

Tavşan lateral nazal duvarında 4 adet konka bulunmaktadır: Concha nasalis ventralis, concha nasalis media, concha nasalis dorsalis ve endoturbinalia. Concha nasalis ventralis ve concha nasalis media'ya maxilloturbinal, concha nasalis dorsalis ve endoturbinalia'ya ethmoturbinal konka da denilmektedir. Konkaların yapısı, tavşan lateral nazal duvarının anatomisini insanlardan farklı hale getirmektedir. Her biri tek parça olan insan konkalarına karşılık, tavşanda konkalar girintili çıkıntılı sahalardan oluşur. Aynı zamanda ethmoturbinal konkanın, koku fonksiyonunda önemli rol oynadığı da bilinmektedir. Maksiller sinüs boşluğu da insanlardan farklı olarak iki kompartmana ayrılmıştır. Bu iki kompartmanı ayıran septa içinde nazolakrimal kanal bulunmaktadır. İki kompartman, ostium yakınlarında birbirleriyle ilişkilidir. Tavşan maksiller sinüs ostiumu insanlarda olduğu gibi dar ve karışık yollardan burun ile ilişkidir. Tavşan maksiller sinüsü ethmoturbinal konkanın arkasındaki dar ve karışık sahaya açılır. Bu özelliği ile de insan maksiller sinüsüne benzer. Frontal ve sfenoid sinüs tavşanlarda gelişmemiştir. Belirgin bir etmoid sinüse de rastlanmamıştır (20).



Şekil 10: Tavşan maksiller sinüs anatomisi (20)

2.4. BURUN FİZYOLOJİSİ

2.4.1. Solunum Fonksiyonu

Burun boşluğunun ve paranazal sinüslerin vasküler ve salgı sistemleri, alt solunum yollarına erişim için hazırlık olarak ortam havasını ısıtmaya ve nemlendirmeye yarar. Burun, solunan havayı 37°C'ye kadar ısıtarak alveolar gaz değişimini kolaylaştırır. Sinonazal sistem, ortam neminden bağımsız olarak solunan havanın nemini yaklaşık %85'e kadar yükselterek solunan havanın kurutma etkisini azaltabilir ve alt solunum yollarındaki gaz alışverişine önemli ölçüde fayda sağlar (21). Bu nem burundaki salgı bezleri tarafından salgılanan mukusun su içeriğinden gelir.

Türbülanslı nazal hava akımı, burun fizyolojisinin merkezinde yer alır. Türbülanslı hava akımı nazal kavitenin çoğu yerinde düşük hava hızlarında dahi oluşmakta ve yüksek hava hızlarında artmaktadır (22). Türbülans, solunan hava ile nazal mukoza arasındaki teması artırır, sadece solunum fonksiyonlarını değil aynı zamanda koku alma ve korumayı da geliştirir. Ana hava akışı orta konka başı üzerinden orta meatustan geçer. Artan burun tıkanıklığı ile orta meadan hava geçiş yüzdesi artar (22).

Nazal hava yolu direnci üç kısma ayrılabilir: nazal vestibül, nazal valf ve konkalı nazal kavite. Nazal vestibül, nazal direncin yaklaşık üçte birine katkıda bulunur. Nazal vestibülün duvarları, inspirasyon sırasında oluşan negatif basınç nedeniyle çökmeye yatkındır; bununla birlikte, nazal vestibüle bağlı yüz kasları, inspirasyon sırasında vestibülü desteklemek ve çökmeyi önlemek için kasılır. Daha önce bahsedildiği gibi nazal valf, nazal pasajın en yüksek dirence sahip en dar kısmıdır. Venöz sinüzoidler nazal hava akışını kontrol eder; bu nedenle, alt konkanın ön kısmındaki venöz sinüzoidler ve nazal valf bölgesindeki nazal septum, toplam nazal hava akımı direncine en önemli ölçüde katkıda bulunur. Nazal kavitedeki konkalar, nazal hava yolu direncine ancak minimal düzeyde katkıda bulunur (23).

Nazal submukoza damar yapısı bakımından zengindir. Alt konkanın mukozası venöz sinüzoidler adı verilen birçok küçük ven içerir. Bu yüksek kapasiteli sinüzoidlerin gevşeyerek kanla dolması burunda tıkanıklığa; sinüzoidlerin kasılarak kandan boşalması tıkanıklığın açılmasına neden olur. Sempatik vazokonstriktör stimülasyonu, mukozada tutulan kan hacmini azaltıp dekonjesyona neden olarak venöz

sinüzoidal dolum üzerinde ana kontrolü uygular. Parasempatik vazodilatör lifler, nazal kan akımı üzerinde küçük bir etkiye sahiptir, asıl etkilerine sulu bir akıntıyı uyararak nazal sekresyonlar üzerinden neden olur. Genelde sempatik innervasyon nazal hava akımını, parasempatik innervasyon ise nazal sekresyonları kontrol eder (23).

Nazal damarların otonom düzenlenmesine ek olarak burun hava akımı burun döngüsünden, baş ve vücut pozisyonundan, egzersiz ve nitrik oksitten etkilenir. Nazal döngü, iki burun pasajı arasında değişen spontan konjesyon ve dekonjesyon anlamına gelir. Bu döngü, popülasyonun yaklaşık %80'inde meydana gelir ve her 0,5 ila 3,0 saatte bir tekrar eder. Nazal döngü, hava yolu direncine ve hava akımı türbülansını etkileyen değişikliklere neden olur. Direnç ve hava akımı iki nazal kavite arasında değişmekle birlikte nazal döngü, nazal rezistansı ve toplam hava akımını önemli ölçüde değiştirmez. Postural değişiklik, nispi venöz basınçtaki değişiklikler yoluyla nazal hava akışını değiştirebilir. Egzersiz, nazal dekonjesyona neden olan epinefrin salınımıyla sonuçlanır. Cinsiyet hormonları burun hava akımını etkiler; bu nedenle gebelik, ergenlik ve adet görme burun tıkanıklığının artmasına neden olabilir (23). Son olarak, nörotransmitter nitrik oksit (NO), nazal kan akışının düzenlenmesine ve mukus üretimine katkıda bulunur. Nazal NO konsantrasyonları nazal hava akımına bağlıdır ancak nazal döngü veya postür tarafından indüklenen değişikliklere bağlı değildir. Nazal dekonjesyonda artan nazal hava akımı, NO'yu burun boşluğundan uzaklaştırır ve onu, NO'nun bir vazodilatör gaz olarak hizmet ettiği akciğere taşır. Tersine, konjesyon sırasında azalan nazal hava akımı, nazal NO konsantrasyonunda artışa neden olur. Nazal pasajlarda NO nazal silyaları etkilerken; daha yüksek konsantrasyonlar nazal siliyer atım frekansını uyarırken, düşük NO konsantrasyonları bu frekansı azaltır. Daha yüksek nazal siliyer atım frekansı, akut sinüzit gibi tıkanıklık durumlarında nazal hava yolunun korunmasına yardımcı olabilir..

2.4.2. Koruma Fonksiyonu

Nazal hava akımı, mukozayı sabit bir partikül madde yüküne maruz bırakır. Türbülanslı hava akışı, tüm solunan havayı alt solunum yollarına geçmeden önce mukozal yüzeylerle temas etmeye zorlar. Burun deliğinde bulunan kaba burun kılları (vibrissae) burna giren büyük parçacıkları filtreler. Daha küçük parçacıklar, türbülanslı akışın bir sonucu olarak mukozayı etkiler ve nazal mukusa yapışır. 0,5 µm'den küçük

parçacıklar burun filtresinden alt solunum yollarına geçebilir. Mukosiliyer temizleme, sinüslerden ve burundan patojenler gibi hapsolmuş parçacıkların taşınmasını sağlar. Mukoza örtüsü içeride inorganik kolloidal tabaka (sol tabakası) ve dışarıda jel tabaka olmak üzere ikiye ayrılır. Goblet hücresi tarafından üretilen glikoproteinler, nazal mukusun jel tabakasına viskozitesini ve elastikiyetini verir. Jel tabakası silyaların üzerinde bulunurken, inorganik kolloidal tabaka silyaları çevreler. Sol tabaka önemli ölçüde daha az viskozdur, bu nedenle siliyer hareket, üstteki mukus tabakasını ve herhangi bir hapsolmuş partikülü itebilir. Tüm sinüslerde mukus doğal ostiumlara doğru hareket eder. Maksiller sinüs mukosiliyer klirensi zeminden başlar ve yer çekimine karşı maksiller infundibulumu doğru akar. Anterior etmoid hücreler orta meaya, posterior etmoid hücreler ise superior meatusa drene olur. Frontal sinüsteki mukus, ostiuma sadece lateral taraftan akar. Ostiumun medialindeki mukus, ostiuma doğru lateral akışa katılmak için superiora doğru ilerlemelidir. Maksiller sinüs gibi, sfenoid sinüs de yerçekimine karşı sfenoetmoidal girintiye akan ağzına doğru akar. Mukus sinüslerden burun boşluğuna boşaldığında, mukus akışı nazofarenkse doğru olur. Ön sinüslerden gelen mukus alt konka üzerinden geçerek östaki borusu ağzının önünden geçerken, arka sinüs salgıları östaki borusunun arkasından geçer. Mukoza örtüsü her 10-15 dakikada bir siliyer hareketle nazofarenkse doğru temizlenir ve yerini nazal kavite ve sinüs mukozası tarafından salgılanan taze mukus alır (12). Siliyer aktivite, nem düşüşü, sıcaklık düşüşü veya karışık mukozal yüzeylerin oluşturduğu kohezyon ile bozulabilir.

Nazal mukoza dış ortamla arayüz oluşturarak, sürekli bir bakteri, virüs ve mantar yükü ile etkileşime girer. Normal bireyde mukozal immün sistem, istilacı patojenlere karşı ilk savunma hattı olarak işlev görerek bu uyarıya yanıt verir (24). Mikrobiyal patojenlere ve yabancı proteinlere karşı iki farklı yanıt tanımlanmıştır: doğuştan gelen ve kazanılmış bağışıklık. Doğuştan gelen bağışıklık sistemi, bir patojenle ilk karşılaştığında zaten mevcut olan herhangi bir doğuştan direnci ifade eder. Solunum epiteli, sıkı bağlantılarla bağlı fiziksel bir bariyer oluşturarak nazal savunmanın ilk hattını oluşturur. Nazal mukoza, mukusta doğrudan antimikrobiyal etkiye sahip enzimler ve peptit antibiyotikler salgılar. Mikropları fagosite eden nötrofiller ve makrofajlar bir sonraki savunma hattını oluşturur. Epitel ve fagositler, parazitlerde, virüslerde, bakterilerde, mayalarda ve mikobakterilerde bulunan

patojenle ilişkili moleküler kalıpları (PAMP'lar) tanıyan reseptörleri ile kendini kendinden olmayandan ayırır. Bu reseptörler iki temel fonksiyona hizmet eder.

İlk olarak, fagositozu kolaylaştıran hava yolu mukusu ve epiteldeki patojenleri tanıyabilir ve bağlayabilirler (örn., makrofaj mannoz reseptörü). İkinci olarak, Toll ailesi gibi reseptörlere bağlanma, doğrudan patojen klirensini (örn. interferon) ve ek fagositlerin çekimini etkileyen araçların salgılanmasını tetikler (25). Uyarı yeterince güçlüyse, ikincil bir kazanılmış bağışıklık tepkisi meydana gelir.

Burada kazanılmış bağışıklık tepkisi, antijenin dentritik hücreler tarafından T-yardımcı (Th) hücrelere işlenmesi ve sunulması etrafında merkezlenir. Dentritik hücreler, T hücreleri ve B hücreleri arasındaki etkileşim lokal olarak lenfoid mukozal agregatlarda olduğu gibi lenf nodlarında da gerçekleşebilir (24). T ve B hücreleri, lenf düğümlerine gider ve kan dolaşımı yoluyla mukozadaki efektör bölgelere geri döner. Efektör yanıtının doğası, büyük ölçüde PAMP uyarınının gücüne ve sonuçta ortaya çıkan sitokin ortamına bağlıdır. Güçlü PAMP uyarınının varlığında, güçlü antiviral ve antibakteriyel etkilere sahip bir Th1 yanıtı tetiklenir (26). İlgili sitokinlerle Th1 yanıtı, makrofaj-fagositik aktiviteyi ve hücre aracılı sitotoksiteyi kolaylaştırır. Öte yandan, zayıf PAMP uyarıları mast hücrelerinin, bazofillerin ve eozinofillerin immunglobulin E (IgE) ve salgısal immunglobulin A (IgA) antikor üretimini sağlayan Th2 yanıtına neden olur (24, 26, 27). Th2 hücreleri, antijene özgü B hücrelerini etkileyen sitokinler üreterek Ig sınıfı geçişini tetikleyerek burun mukozasında IgE ve IgA salgılayan plazma hücreleriyle sonuçlanır. IgA, bazı virüsleri doğrudan nötralize ederek, antikor bağımlı hücre aracılı sitotoksiteyi başlatarak ve bazı bakteriyel büyüme faktörlerine müdahale ederek mikroorganizmalarla etkileşime giren, burun salgılarındaki majör immünoglobülin (27). Th2 yanıtları ayrıca makrofajlar tarafından fagosit edilemeyecek kadar büyük olan ancak eozinofillere karşı savunmasızlık sergileyen çok hücreli parazitleri de etkiler. Th 17 yanıtlarının hücre dışı bakterilere karşı savunmada rol oynadığı düşünülmektedir (27). Düzenleyici T hücrelerinin Th1, Th2 ve Th17 yanıtlarını baskılayarak aşırı bağışıklık yanıtlarını sınırladığı bulunmuştur (28).

2.4.3. Koku Alma Fonksiyonu

Anatomik olarak koku alma nöroepitelyumu, septum ile üst konkanın medial yüzeyi arasında iki taraflı olarak yer alan nazal kavitenin superior kısımları boyunca dağılmıştır. Olfaktör nöroepitelyum anteriorda orta konkaya ve inferiorda kribriform plakaya doğru uzanabilir. Bu bölge olfaktör kleft olarak bilinir. Olfaktör klefte ulaşan kokular nazal veya retronazal stimülasyona neden olabilir. Nazal stimülasyon, koku alma duyusuyla sonuçlanırken, retronazal stimülasyon, gıdanın yutulması sırasında tat duyumunda rol oynar.

2.4.4. Konuşmadaki Rezonans Fonksiyonu

Burun ve paranasal sinüsler konuşma sırasında sesi aksettirerek konuşmanın fizyolojik oluşumuna katkıda bulunurlar. Rezonatör etkinin kaybolduğu durumlarda hipernazal veya hiponazal konuşma görülebilir.

2.5. BURUN HİSTOLOJİSİ

2.5.1. Havayolu Epiteli

Normal sinonazal mukoza epitel tabakası, lamina propria, submukoza ve periosteumdan oluşur. Nazal epitel hücreleri, değişen sayıda goblet hücrelerine sahip silialı, yalancı tabakalı, kolumnar hücrelerdir. İnce bir aselüler bazal membran tabakası, epitel tabakasını kalın lamina propriadan ayırır. Epitelin altında lenfositler, plazma hücreleri ve makrofajların yanı sıra vasküler yapılar ve bezler bulunur.

2.5.2. Olfaktör Bölge

Koku alma nöroepitelinin histolojisi çeşitli hücre tiplerinden oluşur. Öncelikle, mukoza psödostratifiye kolumnar epitelden oluşur. Daha derin katmanlardaki bazal hücreler, farklılaşmış nöral ve nöral olmayan hücreleri oluşturur. Mikrovillar destek hücreleri epitel yüzeyinde bulunur ve nöronlara metabolik destek sağlar. Bowman bezleri, kanalları bazal membrandan epitel yüzeyine uzatır. Olfaktör nöron hücre gövdeleri, bazal hücrelere yüzeysel olarak yerleşir. Dendritler, koku alma reseptörlerini içeren epitel yüzeyinde son bulur. Aksonlar, lamina propria boyunca uzanır ve sinir demetleri veya fila olfactoria oluşturmak için diğer aksonlarla birleşir.

Bu filalar daha sonra kribriform plaka boyunca ilerler ve I. kranial sinirin bir parçası olan olfaktör bulbda birinci dereceden sinapslar oluşturur. Bu nöronlar, dış çevre ile merkezi sinir sistemi arasında doğrudan iletişim kurma ve rejenerasyon kapasiteleri bakımından benzersizdir.

2.6. RİNOSİNÜZİT

2.6.1. Rinosinüzit Tanımı ve Sınıflandırması

Rinosinüzit paranazal sinüslerin ve nazal kavitenin semptomatik inflamasyonu olarak tanımlanır. Sinüzite hemen hemen her zaman bitişik nazal mukozanın iltihabı eşlik ettiğinden dolayı rinosinüzit terimi tercih edilir (29, 30).

Komplike olmayan rinosinüzit, tanı anında inflamasyonun paranazal sinüsler ve nazal kavite dışında klinik olarak belirgin bir yayılımı olmadığı (ör. nörolojik, oftalmolojik veya yumuşak doku tutulumu olmayan) rinosinüzit olarak tanımlanır.

Rinosinüzit, süreye göre 4 haftadan kısa sürerse akut rinosinüzit (ARS) veya 12 haftadan uzun sürerse kronik rinosinüzit (KRS) olarak sınıflandırılabilir. ARS, varsayılan etiyolojiye göre akut bakteriyel rinosinüzit (ABRS) veya viral rinosinüzit olarak sınıflandırılabilir. Hastalarda yılda 4 veya daha fazla rinosinüzit atağı olduğunda ve arada kalıcı semptomlar görülmediğinde, durum rekürren ARS olarak adlandırılır (31).

Neredeyse tüm otörler, KRS'nin 12 haftalık süreden sonra başladığı konusunda hemfikir, ancak ARS'nin süresi hakkındaki görüşler farklılık gösterir; bazı otörler 12 haftaya kadar olan hastalıkları ARS olarak tanımlar. 4 ila 12 hafta süren rinosinüzit subakut rinosinüzit olarak adlandırılabilir.

Kronik sinüzit, paranazal sinüsleri tutan ve en az 12 hafta süren inflamatuvar bir süreçtir. Nazal hava yolu inflamasyonu genellikle kronik sinüzite eşlik ettiğinden ve rinit semptomları ondan önce geldiğinden, KRS terimi daha doğru bir terimdir.

KRS'li bireyler üç ana klinik sendromdan birine sahip olabilir: Nazal polipsiz KRS, Nazal polipli KRS, Alerjik fungal rinosinüzit

KRS'nin belirtileri burun tıkanıklığı, geniz akıntısı, hapşıрма, yüzde dolgunluk, rahatsızlık, ağrı ve baş ağrısı (nazal poliplerde daha fazla); kulaklarda dolgunluk, boğaz ağrısı, kötü nefes, diş ağrısı (üst dişler), hoş olmayan tat, hiposmi

veya anosmi, anoreksi, kronik öksürük, halsizlik, kolay yorulma, astım alevlenmesi, açıklanamayan ateştir.

2.6.2. Patofizyoloji

Sinüsler normalde fizyolojik koşullar altında sterildir. Sinüslerde üretilen sekresyonlar, ostiumlardan silyalar yardımıyla burun boşluğuna akar. Sağlıklı bireyde sinüs sekresyonlarının akışı her zaman ostiumlara doğrudur bu da sinüslerde geri kontaminasyonunu önler. Çoğu kişide maksiller sinüs, drenaj için tek çıkış yolu olarak tek bir ostiuma (2.5 mm çap, 5 mm² kesit alanı) sahiptir. Mukoza, bazı yollarla (örneğin, alerji, virüsler, kimyasal tahriş) ödemlenir ve bu da çıkış ostiumun tıkanmasına neden olur, negatif basınçla salgıların durmasına neden olur ve bakteriler enfeksiyona yol açar.

Tutulan mukus, enfekte olduğunda sinüzite yol açar. Başka bir mekanizma, sinüslerin nazal kavite ile devamlılığı nedeniyle, nazofarenkste kolonize olan bakterilerin normalde steril olan sinüsleri kontamine edebileceğini varsayar. Bu bakteriler genellikle mukosiliyer temizleme ile uzaklaştırılır; bu nedenle, mukosiliyer klirens değiştirilirse, bakteriler inoküle edilebilir ve sinüzite yol açan enfeksiyon meydana gelebilir (30, 32). Sağlıklı sinüslerde bakterilerin kolonize olduğunu destekleyen veriler de mevcuttur.

Rinosinüzitin patofizyolojisi 3 faktörle ilişkilidir: Sinüs drenaj yollarının tıkanması, siliyer bozukluk, mukus miktarı ve kalitesi.

Doğal sinüs ostiumunun tıkanması normal mukus drenajını engeller. Ostium, mukozal şişlik veya lokal nedenler (travma, rinit) ve ayrıca bazı inflamasyonla ilişkili sistemik bozukluklar ve bağışıklık bozuklukları tarafından bloke edilebilir. Kistik fibroz, solunum alerjileri ve primer siliyer diskinezi (Kartagener sendromu) dahil olmak üzere mukosiliyer klirensin azalmasına neden olan sistemik hastalıklar, akut sinüzit için predispozan faktörler olabilir. İmmün yetmezlikleri olan hastalarda (agamaglobulinemi, kombine değişken immün yetmezlik ve azalmış immünoglobulin G ve IgA taşıyan hücreler ile immün yetmezlik) akut sinüzit gelişme riski yüksektir.

Nazal polipler, yabancı cisimler, septum deviasyonu veya tümörler nedeniyle oluşan mekanik obstrüksiyon da ostium tıkanıklığına neden olabilir. Özellikle septal deviasyon, paradoks orta konkalar ve Haller hücreleri gibi osteomeatal kompleksi

daraltan anatomik varyasyonlar, bu bölgeyi mukozal inflamasyondan kaynaklanan tıkanmaya karşı daha duyarlı hale getirir.

Tıkanmış sinüs içindeki hipoksinin, siliyer disfonksiyona ve mukus üretiminde değişikliklere neden olduğu ve mukus klirensi için normal mekanizmayı daha da bozduğu düşünülmektedir.

Paranasal sinüslerin drenaj modelleri yerçekimine değil, mukosiliyer taşıma mekanizmasına bağlıdır. Silyalı kolumnar epitel hücrelerinin koordinasyonu, sinüs içeriğini doğal sinüs ostiumlarına doğru iter. Siliyer fonksiyonun herhangi bir şekilde bozulması sinüs içinde sıvı birikmesine neden olur. Yüksek hava akımı; viral, bakteriyel veya çevresel siliyotoksinler; inflamatuvar mediatörler; skarlar ve Kartagener sendromu siliyer epitel hücrelerinin kaybına sebep olarak siliyer fonksiyonu bozabilir (33). Düşük pH, anoksi, sigara dumanı, kimyasal toksinler, dehidrasyon ve ilaçlar (örn. antikolinergik ilaçlar ve antihistaminikler) varlığında da siliyer fonksiyon azalır.

Bakteriyel toksinlere maruz kalmak da siliyer fonksiyonu azaltabilir. Akut sinüzit vakalarının yaklaşık %10'u sinüsün büyük miktarda bakteri ile doğrudan inokülasyonundan kaynaklanır. Ağız boşluğu ile sinüs arasında iletişim ile sonuçlanan dış apseleri veya prosedürleri bu mekanizma ile sinüzite neden olabilir.

Soğuk havanın siliyer hareketin bozulmasına ve sinüs boşluklarında sekresyonların tutulmasına yol açtığı düşünülmektedir. Kuru havanın solunması sinüs mukus tabakasını kurutarak sekresyonların azalmasına neden olur. Polipler, yabancı cisimler ve tümörler ostiumları tıkayabilir ve sonraki enfeksiyonlara zemin hazırlayabilir. Alkol almak burun ve sinüs mukozasının şişmesine ve mukus drenajının bozulmasına neden olabilir.

Sinonazal sekresyonlar, rinosinüzit patofizyolojisinde önemli bir rol oynar. Paranasal sinüsleri kaplayan mukus örtüsü mukoglikoproteinler, immünoglobulinler ve inflamatuvar hücreler içerir. Sol ve jel olmak üzere tabakadan oluşur. İç sol tabaka ile dış jel tabaka arasındaki uygun denge, normal mukosiliyer klirens için kritik öneme sahiptir.

Mukus bileşimi değiştirilirse jel tabakası bariz şekilde daha kalın hale gelir. Bu sinüste tutulan kalın bir mukus toplanmasıyla sonuçlanır. Salgı eksikliği veya nem kaybı varlığında, mukus giderek viskoz hale gelir ve sol tabaka aşırı derecede inceler, böylece jel tabakanın silyalar ile yoğun temas ve hareketlerini engeller. Aşırı mukus

üretimi, mukosiliyer temizleme sistemini baskılayarak sinüslerde sekresyon birikimlerine neden olabilir.

KRS vakalarının çoğu iyileşememiş akut sinüzitten kaynaklansa da, iki durumun farklı belirtileri vardır. KRS genellikle kademeli olarak aylar veya yıllar içinde gelişir, ancak aniden bir üst solunum yolu enfeksiyonu veya düzelmeyen akut sinüzit şeklinde başlayabilir.

Sinüzitin erken evresi, genellikle 10 güne kadar süren ve vakaların %99'unda tamamen düzelen viral bir enfeksiyondur. Bununla birlikte, az sayıda hastada genellikle aerobik bakterilerin (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*) neden olduğu ikincil bir akut bakteriyel enfeksiyon gelişebilir. Başlangıçta, ortaya çıkan akut sinüzit yalnızca bir tür aerobik bakteri içerir. Enfeksiyonun devam etmesiyle karışık flora, anaerobik organizmalar ve nadiren de mantarlar patogeneze katkıda bulunur ve oral flora kaynaklı anaerobik bakteriler sıklıkla baskın hale gelir (34).

Bakterilerin kronik sinüzit patogenezindeki rolü yeniden değerlendirilmektedir. Tekrarlayan ve kalıcı sinüs enfeksiyonları, ciddi edinsel veya konjenital immün yetmezlik durumları veya kistik fibrozu olan kişilerde gelişebilir.

Mevcut düşünce, KRS'nin ağırlıklı olarak çok faktörlü inflamatuvar bir hastalık olduğu kavramını desteklemektedir. İnflamasyona katkıda bulunan faktörler şunlardır: persistan enfeksiyon (biyofilmler ve osteitis dahil) (35, 36), alerjiler ve diğer immünolojik bozukluklar (37), süperantijenler, eozinofilik inflamasyonu indükleyen mantarlar, aspirin duyarlılığı gibi metabolik anormallikler.

2.6.3. Etyoloji

Rinosinüzit epizotlarının büyük çoğunluğuna viral enfeksiyon neden olur. Çoğu viral üst solunum yolu enfeksiyonuna rhinovirus neden olur, ancak coronavirus, influenza A ve B, parainfluenza, respiratuvar sinsityal virus, adenovirus ve enterovirus de nedensel ajanlardır. Akut sinüzitli hastaların %3-15'inde rhinovirus, influenza ve parainfluenza virüsleri birincil patojenlerdir. Vakaların yaklaşık %0,5-2'sinde viral sinüzit, ABRS'ye ilerleyebilir (38, 39).

ABRS'ye en sık viral üst solunum yolu enfeksiyonları neden olur. ABRS'si olan hastaların maksiller sinüs kültürlerinden izole edilen en yaygın patojenler

arasında *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve *Moraxella catarrhalis* yer alır. *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* ve anaerobların ABRS'de sıklığı azdır, hastaların %10'undan daha azında bulunmuştur. *Streptococcus pneumoniae*, erişkinlerde ABRS vakalarının %20-43'ünü oluşturan gram pozitif, katalaz negatif, fakültatif anaerobik koklardır. Erişkinlerdeki ABRS vakalarının %22-35'inden tiplendirilemeyen *Haemophilus influenzae* suşları sorumludur. 2000 yılından itibaren yedili Pnömonokok aşısının uygulanması *Streptococcus pneumoniae*'nin oranında düşüşe ve *Haemophilus influenzae*'da artışa neden olmuştur (40). Erişkinlerde ABRS vakalarının %2-10'undan *Moraxella catarrhalis* sorumlu patojendir. PSA ve diğer gram-negatif bakterilerin, nazokomiyal kökenli akut sinüzitte (özellikle tüp veya kateterleri olan hastalarda), bağışıklığı baskılanmış kişilerde, HIV enfeksiyonu olan hastalarda ve kistik fibrozlu hastalarda etken olduğu görülmüştür. *Staphylococcus aureus*, ABRS ataklarının %10'unu oluşturmalarına rağmen, artık ABRS'de giderek yaygınlaşan bir patojen olarak kabul edilmektedir (41). *Staphylococcus aureus*, sfenoid sinüzitte sık görülen bir patojendir.

Kronik sinüzitin etiyojisi çok faktörlüdür. Birçok sistemik, yerel konakçı ve çevresel faktörler arasındaki etkileşim, sinüs iltihabına ve hastalığın patofizyolojisine katkıda bulunur. Sistemik faktörler arasında kistik fibroz gibi genetik hastalıklar, immün yetmezliğe neden olan durumlar, otoimmün hastalık, Samter triadı (aspirinle şiddetlenen solunum yolu hastalığı) ve asit reflü gibi idiyopatik durumlar yer alır. Lokal konak faktörleri, sinonazal anatomik anormallikler, önceki sinüs cerrahisine bağlı skarlaşma gibi iatrojenik durumlar, neoplazma veya yabancı cisim varlığıdır. Çevresel faktörler, biyofilmlerin ve bakteriyel enfeksiyonun yanı sıra mantar enfeksiyonu, alerji, çevresel kirlenmeler ve sigara içmektir.

KRS'de yer aldığı varsayılan bakteriler, ARS'de yer alanlardan farklıdır. Kronik sinüziti olan hastalarda endoskopi veya sinüs ponksiyonu yoluyla elde edilen örneklerde bulunan bakteriler Tablo 2'de bildirilmiştir.

Tablo 2: Kronik sinüzit etyolojisinde yer alan bakteriler (42)

Staphylococcus aureus
Koagülaz negatif stafilokoklar
Haemophilus influenzae
Moraxella catarrhalis
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus intermedius
Pseudomonas aeruginosa
Nocardia türleri
Anaerobik bakteriler (Peptostreptococcus, Prevotella, Porphyromonas, Bacteroides, Fusobacterium türleri
Mikroaerofilik streptokoklar

2.6.4. Tanı

1996'da Amerikan Otolaringoloji-Baş ve Boyun Cerrahisi Akademisi yetişkin rinosinüzit tanı kriterlerini tanımlamıştır (43). 1996 kriterlerinde, rinosinüzit tanısı için 2 veya daha fazla majör faktör veya 1 majör faktör ve 2 minör faktör gereklidir.

Majör faktörler yüzde ağrı veya basınç, burun tıkanıklığı, pürülan veya renksiz postnazal akıntı, hiposmi veya anosmi, ateş (ARS için) ve burun boşluğunda pürülan akıntıdır.

Minör faktörler baş ağrısı, ateş (KRS için), ağız kokusu, yorgunluk, diş ağrısı, öksürük ve kulakta ağrı veya basınçtır. Yüz ağrısının teşhis için tek başına bir majör faktör olarak yeterli değildir (yüz ağrısı artı 2 minör faktör rinosinüzit tanısı için yeterli görülmez).

2003 yılında kriterler öyküye ek olarak doğrulayıcı radyografik veya nazal endoskopik veya fizik muayene bulguları gerektirecek şekilde değiştirilmiştir (44). KRS için 2003 tanı kriterlerinde, minör ve majör faktörlere ek olarak bu faktörlerin 12 hafta ve üzerinde sürmeleri şartı eklenmiştir. Buna ek olarak endoskopik muayenede nazal pasajlarda drenaj, nazal polipler veya polipoid şişlik izlenmesi; orta meatusda veya etmoid bullada ödem veya eritem görülmesi görülmesi gibi inflamasyon bulgularından birinin görülmesi gereklidir. Teşhisi doğrulayan görüntüleme yöntemleri bilgisayarlı tomografide izole veya yaygın mukozal kalınlaşma, kemik

değişiklikleri veya hava-sıvı seviyelerinin görülmesi; bir veya daha fazla sinüste hava-sıvı seviyelerini veya 5 mm'den fazla opasifikasyon gösteren düz sinüs radyografisidir.

2.6.5. Tedavi

Sinüzit tedavisinde amaç riniti kontrol altına almak, sinüslerin havalanmasını ve fonksiyon görmesini sağlamaktır. Sinüzit gelişimine zemin hazırlayan toz, küf, sigara dumanı ve diğer kimyasal tahriş edici maddelerin; allerji, gastroözefagial reflü hastalığı, immün yetmezlikler, astım ve kistik fibrozis gibi hastalıkların kontrol altına alınması gerekmektedir. Buhar inhalasyonu, sıcak kompresler, yeterli hidrasyon sağlanması, sigara bırakma, dengeli beslenme ve narkotik olmayan analjezi sinüzitte kullanılan yardımcı tedavilerdir.

ARS'de antibiyoterapide birinci basamak tedavi olarak 5 ila 10 günlük, günde 3 kez 500 mg amoksisilin rejimi önerilir (45,46,47). Amoksisilin etkili olmazsa klaritromisin, ampisilin-sulbaktam veya amoksisilin-klavulanik asit tedavisi verilebilir. Azitromisin veya ikinci kuşak sefalosporinler de aynı endikasyonda kullanılabilir. Dental nedenlere bağlı sinüzit veya kötü kokulu akıntısı olan hastalarda klindamisin veya amoksisilin ile metronidazol birlikte kullanılarak anaerobik koruma gereklidir. Kronik sinüzitte tedavi *Staphylococcus aureus*'a etkili olmalıdır. Nazal polipli hastalarda antibiyoterapi olarak 3 hafta doksisisiklin kullanımı düşünülebilir. Nazal polip olmayan hastalarda 3 ay boyunca makrolid antibiyotik kullanımı yararlı olabilir (48). Allerjik fungal sinüzitte ise cerrahiden sonra 1-3 hafta süreyle flukonazol veya itrakonazol kullanımı uygundur. Nebulize antibiyotikler ve antifungal ajanlar, dirençli vakalarda, sinüs cerrahisi geçirmiş hastalarda ve intravenöz antibiyotiklerle uzun süreli tedaviden kaçınmanın bir yolu olarak kullanılır (49,50).

Topikal vazokonstriktörler (örn., oksimetazolin hidroklorür) iyi drenaj sağlar, ancak daha uzun süre kullanıldıklarında artan rebound konjesyon, vazodilatasyon ve rinitis medikamentoza riski göz önüne alındığında, en fazla 3-5 gün kullanılmalıdırlar. Psödoefedrin ve fenilefrin gibi oral alfa-adrenerjik vazokonstriktörler, normal mukosiliyer fonksiyonun ve drenajın restorasyonuna izin vermek için 10-14 gün kullanılabilir. Oral alfa-adrenerjik vazokonstriktörler hipertansiyon ve taşikardiye neden olabileceğinden, kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda kontrendikedir.

Akut sinüzitte antihistaminiklerin yararlı olduğunu gösteren hiçbir veri yoktur. Aslında, antihistaminikler mukoza zarlarını kurutarak ve sekresyonların temizlenmesini azaltarak zarar verebilir. Kronik sinüzitte ise allerjisi olan hastalarda antihistaminikler kullanılabilir.

Mukolitik ajanlar (örneğin, guaifenesin, salin lavaj) mukus sekresyonlarını inceltme ve drenajı iyileştirme gibi teorik faydalara sahiptir.

Burun akıntısını azaltmak için topikal ipratropium bromür %0.06 kullanılabilir.

Akut sinüzitte 15 ila 21 günlük intranazal kortikosteroid kürü, plaseboya kıyasla semptom süresini azaltabilir (51). 15 gün boyunca günde iki kez Mometazon 200, 400 ve 800 µg, minimum yan etki ile verilen olağan rejimdir. Sistemik steroidlerin akut sinüzitte kanıtlanmış bir faydası yoktur. Topikal kortikosteroid tedavisi ile günlük salin irrigasyonu, kronik sinüzit için birincil tedavi olarak kabul edilmelidir. Nazal polipli hastalarda sistemik kortikosteroidler (3 hafta) ve lökotrien antagonisti tedaviye eklenmelidir.

Haziran 2019'da FDA, dupilumabı yetişkinlerde yetersiz kontrol edilen NP'li KRS tedavisi için onayladı. Dupilumab, interlökin-4 ve interlökin-13 inhibe eden bir monoklonal antikordur (52,53,54). Omalizumab (anti-IgE antikoru), polipli ciddi KRS hastalarına yardımcı olabilecek bir biyolojiktir (55,56,57).

Probiyotik tedaviler, KRS'de klinik fayda sağlayabilir (58).

Cerrahi tedavi genellikle medikal tedaviye dirençli olgularda ve anatomik obstrüksiyonu olan hastalarda önerilir. Rekürren sinüzit ve komplikasyonların varlığı cerrahi tedavi gerektirebilir. Cerrahi tedavide amaç, mukosiliyer temizleme sistemini eski haline getirmek için sinüs ventilasyonunu yeniden sağlamaktır.

Endoskopik teknolojiye son gelişmeler ve ostiomeatal kompleksin sinüzit patofizyolojisindeki öneminin daha iyi anlaşılması, kronik sinüzit tedavisinde tercih edilen cerrahi prosedür olarak fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisinin (FESS) kurulmasına yol açmıştır (59). FESS, hastalığın ortadan kaldırılmasını kolaylaştırır, ostiomeatal kompleksin açıklığını sağlayarak sinüslerin yeterli havalandırmasını ve drenajını sağlar ve polipleri azaltır.

Balon sinoplasti, uygun medikal tedaviye yanıt vermeyen sinüzit tedavisinde bir seçenektir. Ofis ortamında yapılabilirdi için genel anesteziyi tolere edemeyen komorbiditeleri olan hastalarda uygulanabilir bir tedavi alternatifi olabilir (60).

Sarımsak, kısa süreli dekonjestan etki sağlayan aktif bir bileşene (alil tiyosülfanat) sahiptir. Sarımsakla çok tatlandırılmış yiyecekler yemek, sinüzitte tedavi edici olarak kabul edilebilir.

2.7. AURICULARUM

Auricularum, oksitetrasiklin, polimiksin B, deksametazon ve nistatin kombinasyonundan oluşur. Bakteriyel veya fungal eksternal otit, postoperatif mastoid kavite enfeksiyonlarının tedavisinde ve preoperatif kulağın kurutulmasında toz veya çözelti olarak dış kulak yoluna uygulanan bir ilaçtır.

Oksitetrasiklin, tetrasiklin grubu bir antibiyotik olup bakterilerde protein sentezi inhibisyonu yaparak etki göstermektedir. Polimiksin B, gram negatif bakterilerin dış membranlarının geçirgenliğini değiştirerek ve membran bütünlüğünü bozarak etki gösterir. Nistatin mantarların hücre membranındaki ergosterole bağlanıp membranda porlar oluşturarak antifungal etki göstermektedir. Deksametazon glikokortikoid bir ilaç olup antiinflamatuvar etkinliğe sahiptir. Tetrasiklin ve polimiksin B'nin duyarlı ve dirençli oldukları bakteri türleri Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3: Oksitetrasiklin ve Polimiksin B'nin duyarlı ve dirençli oldukları bakteriler

	Oksitetrasiklin	Polimiksin B
Duyarlı	Bacillus Enterococcus (%40-80 dirençli) Metisilin duyarlı Staphylococcus Metisilin dirençli Staphylococcus (%70-80 dirençli) Streptococcus A (%20 dirençli) Streptococcus B (%80-90 dirençli) Streptococcus pneumoniae (%20-40 dirençli)	Acinetobacter Aeromonas Alcaligenes Citrobacter freundii Citrobacter koseri Enterobacter Escherichia coli Klebsiella Moraxella Pseudomonas aeruginosa Salmonella Shigella Stenotrophomonas maltophilia

	Branhamella catarrhalis Brucella Escherichia coli (%20-40 dirençli) Haemophilus influenzae (%10 dirençli) Klebsiella (%10-30 dirençli) Neisseria gonorrhoeae Pasteurella Vibrio cholerae Propionibacterium acnes	
Dirençli	Acinetobacter Proteus mirabilis Proteus vulgaris Pseudomonas Serratia	Gram pozitif bakteriler Anaerob bakteriler Branhamella catarrhalis Brucella Burkholderia cepacia Burkholderia pseudomallei Campylobacter Chryseobacterium meningosepticum Legionella Morganella Neisseria Proteus Providencia Serratia Vibrio cholerae

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. DENEY HAYVANLARI

Çalışmamız Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde yapıldı. Çalışma esnasında 5199 numaralı “Hayvanları Koruma Kanunu” ve Tarım ve Köy İşleri Bakanlığı'nın deneysel ve diğer bilimsel amaçlar için kullanılan deney hayvanlarının korunması, deney hayvanlarının üretim yerleri ile deney yapacak olan laboratuvarların kuruluş, çalışma, denetleme, usul ve esaslarına dair yönetmeliğine ve Avrupa Konseyi'nin önerdiği European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes (ETS123) standartlarına uyuldu.

Çalışma, sağlıklı New Zealand White ırkı tavşanlar üzerinde gerçekleştirildi. Ağırlıkları 2-4 kilogram arasında değişen 6 adet New Zealand White ırkı tavşan 3 denekli 2 gruba randomize ayrıldı.

Gruplandırma; 1. Grup PSA sinüziti oluşturulup %0,9 NaCl (serum fizyolojik) verilen grup, 2. Grup PSA sinüziti oluşturulup Auricularum verilen grup şeklinde düzenlendi (Tablo 3).

Tablo 4: Deney hayvanı grupları

Deney Grupları	Hayvan Adedi
1.Grup: Kontrol Grubu	3
2.Grup: Auricularum Grubu	3

Tüm hayvanlar 12 saat karanlık/aydınlık siklusunda, %50 nem ve 22 °C oda ısısı koşullarında tutularak standart laboratuvar diyeti ile beslenmiştir. Deney süresince yem ve suya serbest erişimleri olması sağlanmıştır (Resim 1).



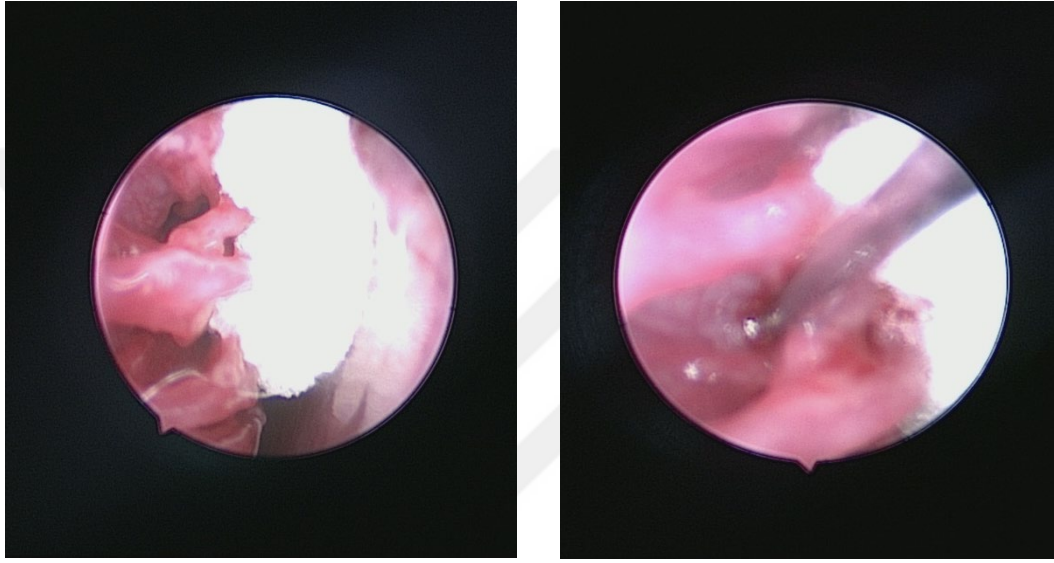
Resim 1: New Zealand White ırkı tavşanlar ve barınma koşulları

3.2. YÖNTEM

3.2.1. Sinüzit Modeli Oluşturulması

Tavşanlara 1. gün 50 mg/kg ketamin ve 10 mg/kg xylazine intramuskuler anestezi ajan enjeksiyonu sonrası (61) nazal endoskopi yardımıyla orta meatusa 3x5x20 mm'lik NasoPore (Stryker, ABD) poliüretan glikol tampon yerleştirildi. PSA ATCC 27853 suşu taze kültür pasajından birkaç koloni alınarak 1.3 McFarland bakterisi (4×10^8 CFU/mL bakteri içeren) süspansiyonu hazırlandı. McFarland ayarı otomatik bakteri yoğunluğu ölçen Densi CHEK (bioMérieux, Fransa) cihazı ile yapıldı.

Hazırlanan bakteri süspansiyonundan 0.5 mL alınarak transnazal olarak 22 gauge iğne ile maksiller sinüs medial duvarından maksiller sinüse enjekte edildi (Resim 2). 1. gruptaki tavşanlara 8. günden itibaren 21. güne kadar her gün ipsilateral burun deliğine intranazal 5 ml %0,9 NaCl serum fizyolojik; 2. gruptaki tavşanlara Auricularum (Grimberg, Fransa) topikal oksitetrasiklin, polimiksin B, nistatin ve deksametazon kombinasyonu uygulaması yapıldı(62). Denek tavşanlara 21. günde anestezi verildi ve ötenazi uygulandı (Şekil 11).



Resim 2: Tampon yerleştirilmesi ve transnazal enjeksiyon



Şekil 11: Çalışma planı

3.2.2. Sinüzitin Değerlendirilmesi

Sinüzitin değerlendirilmesi için 7. ve 21. günlerde 50 mg/kg ketamin ve 10 mg/kg xylazine intramusküler anestetik ajan enjeksiyonu sonrası (61) endoskopik muayene, nazal sürüntülerdeki bakteri sayımı ve histopatolojik inceleme kullanıldı. Yalnızca endoskopi yapılacağı günler anestezi uygulandı.

Endoskopik muayene 1.7 mm 0 derecelik nazofaringoskopi ile yapıldı (Resim 3). Hayvan modelinde onaylanmış endoskopik derecelendirme sistemi olmadığından, daha önceki çalışmada (63) kullanılan 3 kategoride (ödem, yara izi, akıntı) 0'dan (yok) 10'a (en şiddetli) kadar toplam 30 puanlı bir görsel analog ölçek sistemi kullanıldı (Tablo 5).



Resim 3: Endoskopik muayene

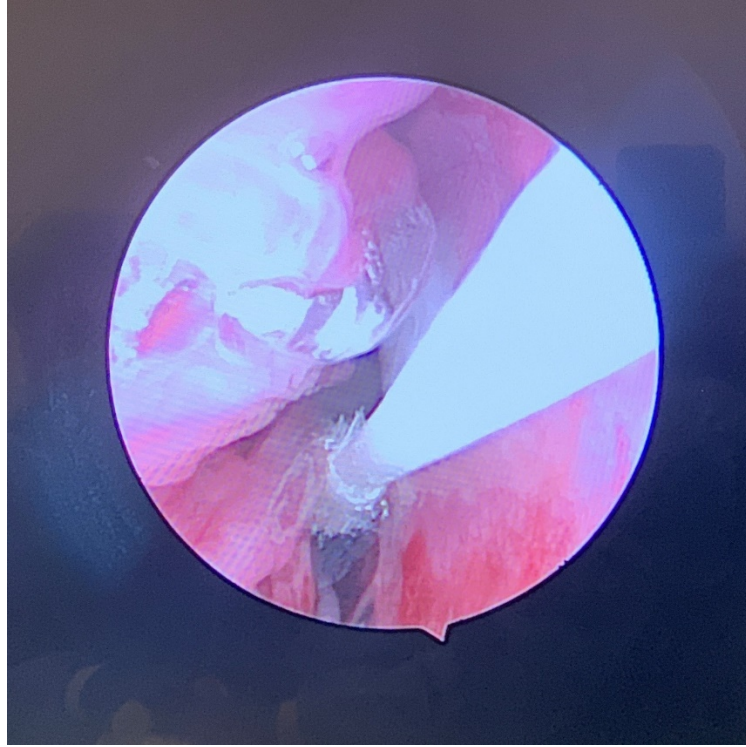
Tablo 5: Endoskopik derecelendirme sistemi

Ödem	0-10 görsel analog ölçek puanı
Yara izi	0-10 görsel analog ölçek puanı
Akıntı	0-10 görsel analog ölçek puanı

Nazal sürüntülerden bakteri sayımı için tüm tavşanlardan 1. hafta ve tedavi verilen ve verilmeyen grupta 3. hafta ince uçlu swap (Maygen, Türkiye) ile orta meatustan mukus toplandı (Resim 4). Swaplar 1 mL Mueller Hinton Broth (MHB) (RTA, Türkiye) içerisinde süspanse edildi. Ekim yapılan MHB'ler 35-37 °C'de 18-24 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında örneklerin optik dansiteleri ve McFarland standartları DensiCHEK (bioMérieux, Fransa) ile otomatik olarak ölçüldü.

Mikrobiyolojide McFarland standartları, bakteri süspansiyonlarının dansitelerini (mL'de koloni oluşturan ünite) ölçmek için referans olarak kullanılan standartlardır. Böylece bakteri sayısı mikrobiyal testi standartlaştırmak için belirli bir aralık içinde olacaktır. Bu tür testlere bir örnek, tıbbi mikrobiyoloji ve araştırmalarda kullanılan minimum inhibitör konsantrasyonunun ölçülmesiyle yapılan antibiyotik duyarlılık testidir.

Aynı anda örneklerle seri sulandırım yapılarak kantitatif bakteri sayısı belirlenmesi için %5 koyun kanlı agar, McConkey agar ve Çukolata agar plaklarına ölçülü öze ile kantitatif ekim yapıldı. 35-37 °C 18-24 saat inkübasyon sonrası bakteri sayımı ve MALDI-TOF MS (bioMérieux) ile bakteri identifikasyonu yapıldı.



Resim 4: Orta meatustan mukus toplanması

Histopatolojik değerlendirme için tenazi uygulanıp tavşanların maksiler sinüsleri diseksiyon ile çıkartıldı. Çıkartılan sinüs mukozası, Hematoksilen-Eozin ile boyanıp; inflamatuvar belirteçleri ve mukozal bütünlüğü ölçmek için, epitel, bazal membran ve submukozadaki bir dizi parametre, her tavşan için temsili sinüs histolojisi bölümünde puanlandı. Parametrelerde değişiklik yoksa sıfır, hafifse bir, ortaysa iki ve şiddetliyse üç olarak puanlandı (Tablo 6) (64).

Tablo 6: Histopatolojik incelemede mukozal inflamasyon ve bütünlüğün tanımı için parametreler

Epitel	Bazal Membran	Submukoza
Erozyon	Kalınlık	Kalınlık
Hipertrofi	İnflamatuvar hücreler	Ekstraselüler matriks
Goblet hücre hiperplazisi		İnflamatuvar hücreler
İnflamatuvar hücreler		Mukus glandları
Mukus retimi		
Ayrışma		

3.3. İSTATİSTİKSEL DEğERLENDİRME

İstatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 27.0.1 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, yüzde, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile sınanmıştır. Normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma 2 Eylül 2022 - 23 Eylül 2022 tarihleri arasında Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Hayvan Deneyi Araştırma Merkezi'nde 6 tavşan ile yapılmıştır.

7. günde yapılan nazal sürüntülerden bakteri sayımı sonucunda tüm tavşanlarda sinüzit modeli olduğu gösterilmiştir.

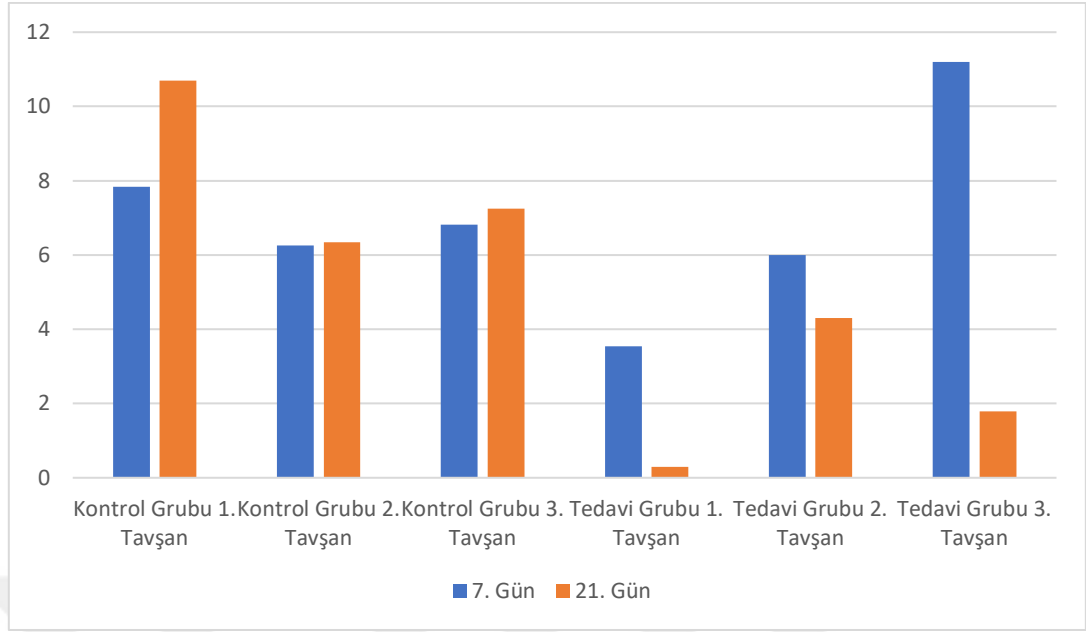
4.1. SİNÜZİTİN DEĞERLENDİRİLMESİ

4.1.1. Nazal Sürüntülerdeki Bakteri Sayımı

Nazal sürüntülerdeki bakteri sayımı sonucu bulunan McFarland standardına göre tedavi grubunda tedavi öncesi ve sonrasında belirgin bir fark izlenmiştir (7. gün McFarland standardı = 6,91 +/- 3,91, 21. gün McFarland standardı = 2,13 +/- 2,02). Kontrol grubunda ise bakteri sayımında artış görülmüştür (7. gün McFarland standardı = 6,97 +/- 0,80, 21. gün McFarland standardı = 8,09 +/- 2,30) (Tablo 7). Sinüzit modeli oluşturulduktan sonra deneyin 7. gününde yapılan nazal sürüntülerden bakteri sayımı sonucunda gruplara göre anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,773$; $p>0,05$). Tedavi sonrası deneyin 21. gününde yapılan nazal sürüntülerden bakteri sayımı sonucunda gruplara göre anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,021$; $p<0,05$). Deneyin 7. ve 21. günündeki McFarland standardı değerleri Şekil 2'de gösterilmiştir.

Tablo 7: 7. ve 21. günlerdeki McFarland standardı

	7. Gün McFarland Standardı	21. Gün McFarland Standardı
Kontrol Grubu 1. Tavşan	7,84	10,70
Kontrol Grubu 2. Tavşan	6,26	6,34
Kontrol Grubu 3. Tavşan	6,82	7,25
Tedavi Grubu 1. Tavşan	3,54	0,30
Tedavi Grubu 2. Tavşan	6,00	4,30
Tedavi Grubu 3. Tavşan	11,20	1,79



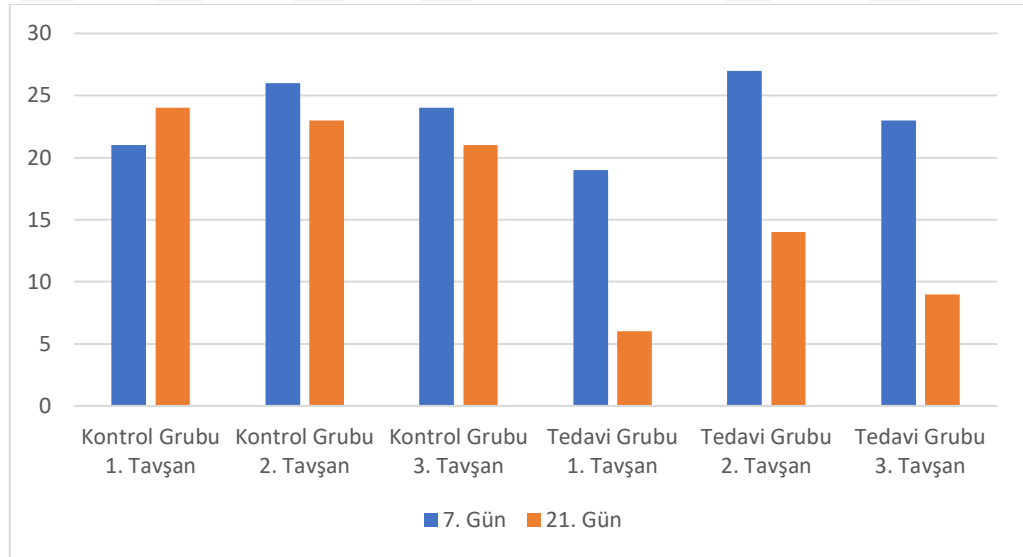
Şekil 12: Nazal Sürüntülerdeki Bakteri Sayımı

4.1.2. Endoskopik Derecelendirme

Tüm tavşanlara (n = 6) 1. gün, 1. hafta ve 3. haftada nazal endoskopi yapıldı. Alt, orta ve üst meatuslar bilateral olarak incelendi. 1. günde hiçbir pürülan drenaj veya enfeksiyon belirtisi yoktu. Tüm tavşanlarda, 1. haftada PSA'nın enjekte edildiği nazal kavitede önemli pürülan drenaj görüldü. 3. haftada, 2 grup arasında belirgin bir fark izlendi. 3. haftada tedavi grubundaki tavşanlar (n = 3), kontrol grubu (n = 3) ile karşılaştırıldığında orta meadana pürülan drenaj neredeyse temizlenmişti. Endoskopik derecelendirme sistemine göre tedavi grubunda tedavi öncesi ve sonrasında belirgin bir fark izlenmiştir (7. gün görsel analog ölçek puanı = 23,0 +/- 4, 21. gün görsel analog ölçek puanı = 9,6 +/- 4). Kontrol grubunda ise fark izlenmemiştir (7. gün görsel analog ölçek puanı = 23,6 +/- 2,51, 21. gün görsel analog ölçek puanı = 22,6 +/- 1,52) (Tablo 8). Sinüzit modeli oluşturulduktan sonra deneyin 7. gününde yapılan endoskopik derecelendirme sisteminde gruplara göre anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,559; p>0,05). Tedavi sonrası deneyin 21. gününde yapılan endoskopik derecelendirme sisteminde gruplara göre anlamlı fark saptanmıştır (p=0,020; p<0,05). Deneyin 7. ve 21. günündeki endoskopik derecelendirme sisteminde kullanılan görsel analog ölçek puanları Şekil 3'te gösterilmiştir.

Tablo 8: 7. ve 21. günlerdeki endoskopik derecelendirme skorları

	7. Gün Orta Meatus Ödem	7. Gün Orta Meatus Yara İzi	7. Gün Orta Meatus Akıntı	7. Gün Toplam Skor	21. Gün Orta Meatus Ödem	21. Gün Orta Meatus Yara İzi	21. Gün Orta Meatus Akıntı	21. Gün Toplam Skor
Kontrol Grubu 1. Tavşan	8	7	6	21	9	8	7	24
Kontrol Grubu 2. Tavşan	9	8	9	26	8	7	8	23
Kontrol Grubu 3. Tavşan	9	8	7	24	8	7	6	21
Tedavi Grubu 1. Tavşan	6	7	6	19	2	2	2	6
Tedavi Grubu 2. Tavşan	9	9	9	27	5	4	5	14
Tedavi Grubu 3. Tavşan	8	7	8	23	3	3	3	9



Şekil 13: Endoskopik derecelendirme sistemi sonuçları

4.2. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

Tüm tavşanlarda maksiller sinüsün lateral duvarındaki aynı bölgelerden histolojik analiz yapıldı. Kesitlerin ışık mikroskopisi altında değerlendirmesinde

kesitlerde epitelyal hipertrofi ve epitelyal ayrışma izlenmemiş olup izlenen diğer bulguların sonuçları Tablo 9’da gösterilmiştir.

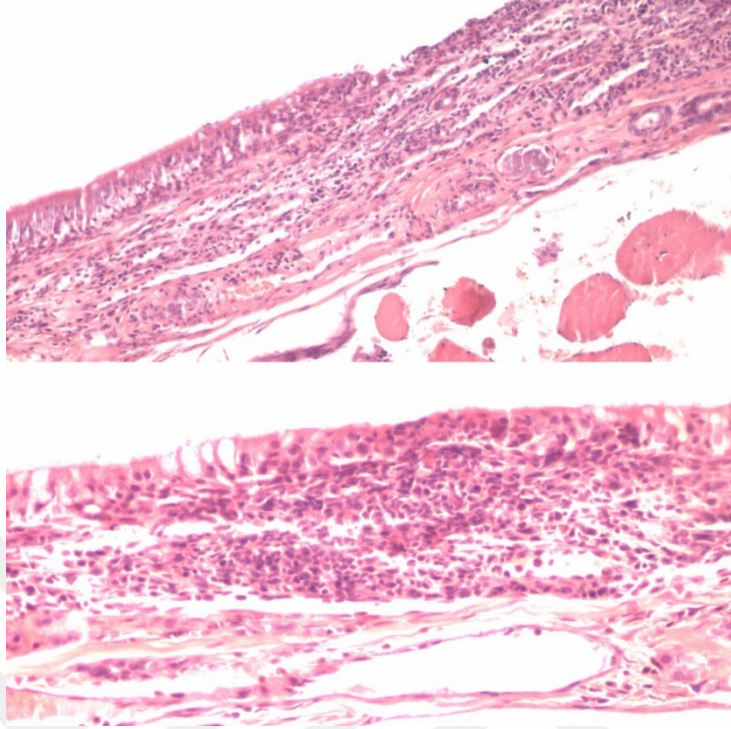
Tavşanların sinüs mukozasındaki epitelyal erozyon, epitelyal goblet hücre hiperplazisi, epitelyal inflamatuvar hücre infiltrasyonu, epitelyal mukus üretimi, bazal membran kalınlığı, bazal membran inflamatuvar hücre infiltrasyon düzeyleri, submukozal ekstraselüler matriks ve submukozal inflamatuvar hücre infiltrasyonu düzeyleri incelendiğinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tavşanların submukozal kalınlık ve submukozal mukus gland düzeyleri incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir ($p=0,025$, $p=0,025$; $p<0,05$).

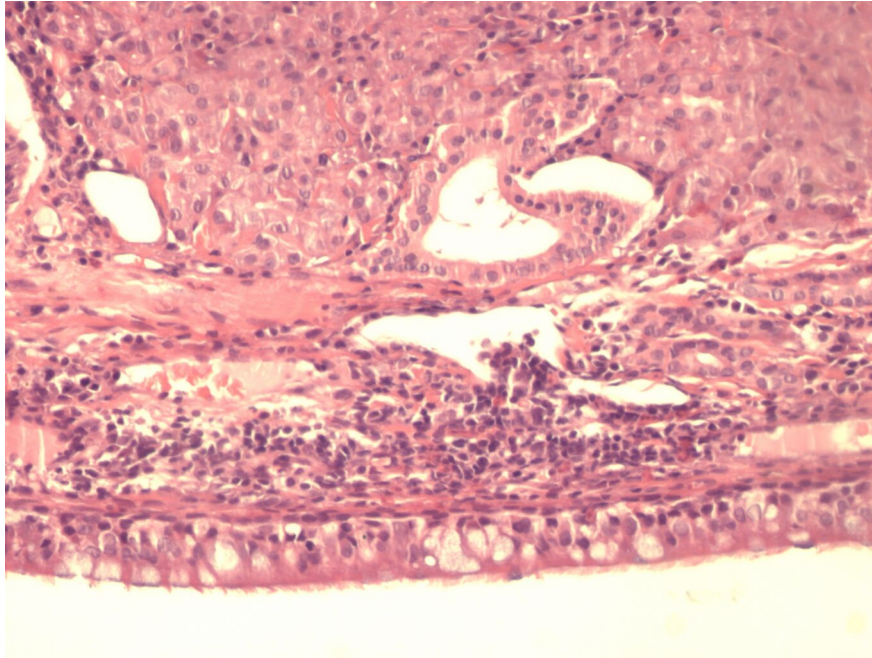
Tavşanların histopatolojik olarak aldıkları toplam puan hesaplandığında ise kontrol ve tedavi grupları arasında anlamlı fark izlenmemiştir (kontrol grubu histopatolojik skoru = $16,3 \pm 3,0$; tedavi grubu histopatoloji skoru = $12,3 \pm 5,6$; $p>0,05$).

Tablo 9: Histopatolojik sonuçların değerlendirilmesi

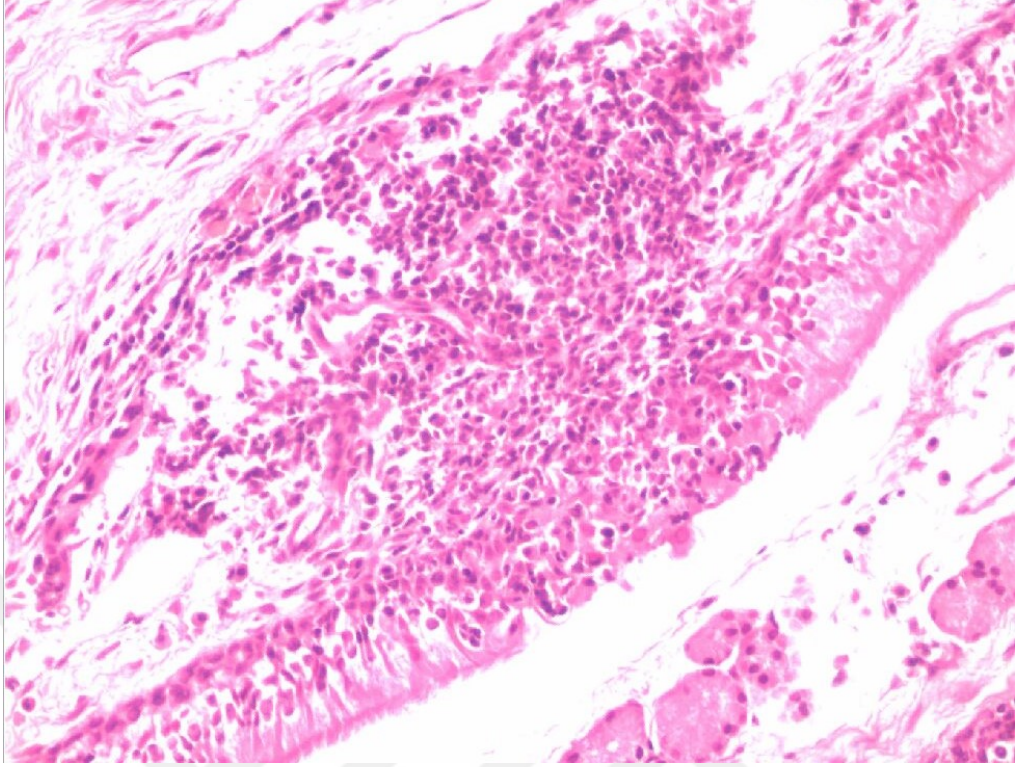
	Erozyon	Goblet Hücre Hiperplazisi	Epitelyal İnflamatuvar Hücreler	Epitelyal Mukus Üretimi	Bazal Membran Kalınlığı	Bazal Membran İnflamatuvar Hücreler	Submukozal Kalınlık	Submukozal Ekstraselüler Matriks	Submukozal İnflamatuvar Hücreler	Submukozal Mukus Glandları
Kontrol Grubu 1. Tavşan	3	0	2	1	1	2	3	2	2	3
Kontrol Grubu 2. Tavşan	1	1	1	1	1	1	3	2	3	3
Kontrol Grubu 3. Tavşan	0	1	0	0	1	1	3	1	3	3
Tedavi Grubu 1. Tavşan	2	1	1	1	1	3	2	1	3	2
Tedavi Grubu 2. Tavşan	0	0	0	0	0	0	2	2	0	2
Tedavi Grubu 3. Tavşan	0	3	1	0	0	1	2	3	2	2



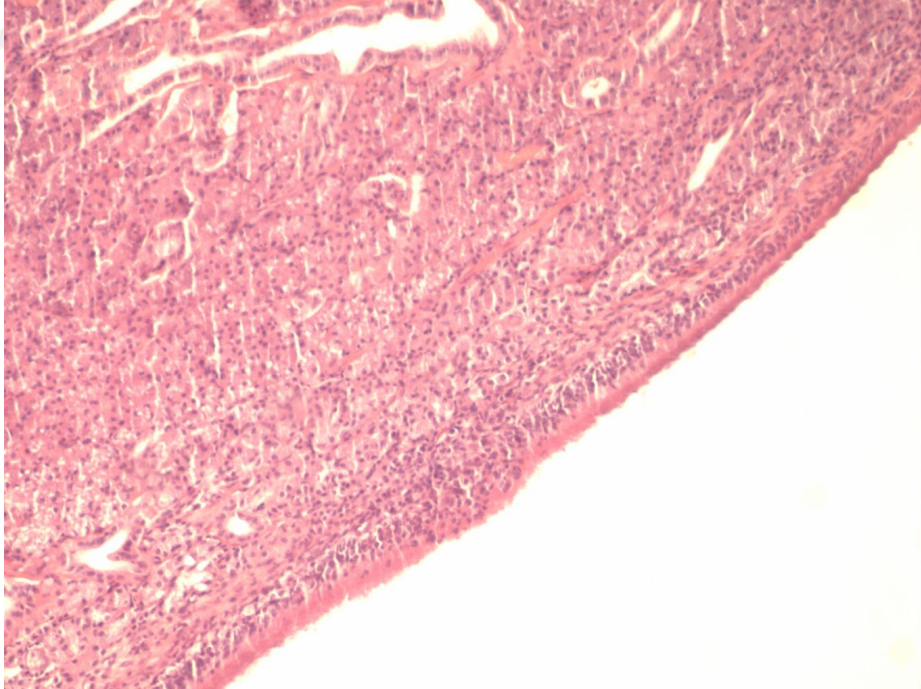
Resim 5: Epitelyal inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve goblet hücre hiperplazisi (X10; H&E)



Resim 6: Epitelyal goblet hücre hiperplazisi (X20; H&E)



Resim 7: Epitelyal erozyon (X20; H&E)



Resim 8: Submukozal mukus glandları (X10; H&E)

5. TARTIŞMA

Kronik sinüzit bozulan mukosilyer klirens sonucu oluşan bakteriyel enfeksiyon ve kolonizasyonun inflamatuvar yanıtı başlattığı çok faktörlü bir hastalık sürecidir. Hastalıklı sinüsleri kolonize eden bakteriler, hasarlı epitelden, azalmış immün mekanizmalarından ve çoğalmak için zengin besin ortamından yararlanır. Bu bakteriler daha sonra biyofilmler oluşturmak için birbirine bağlanabilir ve kronik sinüzitte bu tür bakteriyel biyofilmler hastaların %29-72'sinde mevcuttur (1). Kronik sinüzitte mikroorganizmaları yok etmek için gereken yeterli antibiyotik maruziyetini sağlamak amacıyla uzun süreli antibiyotik tedavisi gerekir. Kronik sinüzitlerde tedaviye dirençteki en büyük faktör bakterilerin antibiyotiğe dirençli biyofilmler oluşturmasıdır. Özellikle *Pseudomonas aeruginosa* ile enfekte olan hastalarda inflamasyon fazladır ve yaşam kaliteleri önemli ölçüde etkilenmiştir. Kronik sinüzitlerde uygulanan sistemik antibiyotik tedavisi, biyofilmlerde bulunan bakterileri yok edecek kadar yüksek konsantrasyonlara ulaşamaz. Ek olarak, β -laktamaz üreten bakterilerin prevalansı artmakta, dolayısıyla bu enfeksiyonların tedavisi daha da zorlaşmaktadır. Bununla birlikte, topikal antibiyotikler, potansiyel sistemik yan etkileri en aza indirirken, bakteriyel biyofilmleri bozacak kadar büyük konsantrasyonlarda ilaçları lokal olarak verebilirler (4). Topikal antibiyotikler biyofilmlere nüfuz etme ve onları yok etme yeteneğine sahiptir. Cho ve ark. (63) tarafından yapılan çalışmada *Pseudomonas aeruginosa* sinüziti oluşturulmuş tavşanlarda yapılan elektron mikroskopik incelemede topikal siprofloksasin tedavisinin bakteriyel biyofilm oluşumunu engellediği izlenmiştir. Bununla birlikte, tedavi öngörülen ortalama inhibitör konsantrasyonundan 100-1000 daha yüksek antibiyotik dozları gerektirir. Ayrıca, topikal antibiyotikler de tek başlarına ve reçete edilen normal dozlarda kullanıldıklarında çoğunlukla etkisizdir (1).

Sinüzitte tedavi modaliteleri belirlemek amacıyla çok sayıda hayvan deneyi yapılmıştır. Tavşan genellikle rinosinüzitin prototip deneysel hayvan modeli olarak tanıtılır. Bunun temel nedeni sinüs anatomisi ve bağışıklık tepkileri ile insanlarınki arasındaki benzerliklerin yanı sıra sinüslerinin uygun boyutu ve bunlara nispeten kolay erişimdir (65). Bu çalışmalarda deney hayvanlarında sinüzit rinojenik yolla nazal kaviteye poliüretan glikol tampon yerleştirerek veya çeşitli patojenler kullanılarak

oluşturulmuştur. Kullanılan patojenlerden bazıları; PSA, Streptococcus pneumoniae, Bacteroides fragilis, Staphylococcus aureus, Staphylococcal enterotoxin B, Aspergillus fumigatus'tur. Çalışmamızda Cho ve ark. (63) tarafından oluşturulan sinüzit modeli için PSA kullanılmıştır.

Çalışmamızda tedavi sonrası deneyin 21. gününde yapılan nazal sürüntülerden bakteri sayımı sonucunda gruplara göre anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,021$; $p<0,05$). Tedavi sonrası deneyin 21. gününde yapılan endoskopik derecelendirme sisteminde gruplara göre anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,020$; $p<0,05$). Tavşanların submukozal kalınlık ve submukozal mukus gland düzeyleri incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir ($p=0,025$, $p=0,025$; $p<0,05$).

Cho ve ark. (63), tavşanlarda PSA sinüziti modeli oluşturup siprofloksasin kaplı sinüs stenti yerleştirerek tedavi edici etkisini incelemiştir. PSA'nın biyofilm oluşumunun in vitro inhibisyonu analiz edildikten sonra, toplam 8 tavşan (4 sham, 4 stent) PSA ile indüklendikten 1 hafta sonra, tavşanların maksiller sinüslerine dorsal sinüzotomi yoluyla stentler tek taraflı olarak yerleştirilmiştir. Hayvanlar stent yerleştirildikten 2 hafta sonra nazal endoskopi, sinüs kültürü, BT taraması, histopatoloji ve elektron mikroskobu ile değerlendirilmiştir. Cho ve ark. tarafından yapılan çalışmada stent grubunda 7. gün görsel analog ölçek puanı = $28,7 \pm 0,38$, 21. gün görsel analog ölçek puanı = $16,3 \pm 0,88$; sham grubunda 7. gün görsel analog ölçek puanı = $28,5 \pm 0,45$, 21. gün görsel analog ölçek puanı = $27,6 \pm 0,88$ bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise tedavi grubunda 7. gün görsel analog ölçek puanı = $23,0 \pm 4$, 21. gün görsel analog ölçek puanı = $9,6 \pm 4$; kontrol grubunda ise 7. gün görsel analog ölçek puanı = $23,6 \pm 2,51$, 21. gün görsel analog ölçek puanı = $22,6 \pm 1,52$ bulunmuştur. Bizim çalışmamızda tedavi grubu endoskopi skorundaki düşüş Cho ve ark. tarafından yapılan çalışmaya göre daha belirgin olarak izlenmiştir. Cho ve ark. tarafından yapılan çalışmada stent grubunda 7. gün bakteri sayımı = $24,9 \times 10^8$, 21. gün bakteri sayımı = $16,2 \times 10^8$; sham grubunda 7. gün bakteri sayımı = $25,8 \times 10^8$, 21. gün bakteri sayımı = $29,4 \times 10^8$ bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise tedavi grubunda 7. gün bakteri sayımı = $20,73 \times 10^8$, 21. gün bakteri sayımı = $6,39 \times 10^8$; kontrol grubunda ise 7. gün bakteri sayımı = $20,91 \times 10^8$, 21. gün bakteri sayımı = $24,27 \times 10^8$ bulunmuştur. Bizim çalışmamızda bakteri sayımındaki düşüş daha belirgin olarak izlenmiştir. Yine bu çalışmada histopatolojik incelemede herhangi bir skora

yapılmamış olup submukozal ödem ve submukozal glandlarda hipertrofi izlendiği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda ise Lux ve ark. (64) tarafından kullanılan histopatolojik skorlama sistemi kullanılmış olup, submukozal kalınlık ve submukozal mukus gland düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmiştir.

Yine Antunes ve ark. (62), PSA sinüziti modelinde topikal tobramisin doza bağımlı etkisini incelemiştir. Bu çalışmada Yeni Zelanda beyaz tavşanlarının maksiller sinüslerinde PSA sinüziti oluşturulmuştur. Çalışma gruplarına, art arda 7 gün boyunca maksiller sinüs içine gömülmüş tek lümenli bir kateter yoluyla uygulanan çeşitli topikal tobramisin konsantrasyonları verilmiştir. Çalışmada 26 tavşanla 6 grup oluşturulmuştur. 3 tavşanın olduğu sham grubunda irrigasyon yapılmamıştır. 7 tavşanın olduğu kontrol grubu normal salin irrigasyonu almıştır. 1 tavşana 4 mcg/mL, 1 tavşana 40 mcg/mL, 4 tavşana 80 mcg/mL, 4 tavşana 160 mcg/mL ve 6 tavşana 400 mcg/mL konsantrasyonda tobramisin irrigasyonu yapılmıştır. 1., 3., 5. ve 7. günlerde nazal lavajda bakteri sayısı ölçülmüştür. Salin kontrol grubunun nazal lavaj bakteri sayıları, çalışma boyunca yüksek kalmıştır. Bizim çalışmamıza benzer biçimde ise tobramisin insanlarda önerilen kullanım dozu olan 80 mcg/mL ve üzeri konsantrasyonlarda bakteri sayımında salin irrigasyonu alan gruba göre düşüş izlenmiştir. Bizim çalışmamızdan farklı olarak 400 mcg/mL topikal tobramisin konsantrasyonlarında 3. günden itibaren bakteri sayımlarının sıfıra kadar düştüğü izlenmiştir. Histopatolojik skorlamada ise yalnızca 400 mcg/mL tobramisin konsantrasyonlarında salin irrigasyonuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir. Bizim çalışmamızda ise Auricularum'un insanlarda önerilen kullanım dozunda histopatolojik skorlamada salin irrigasyonuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı fark elde ettik. Sonuç olarak Antunes ve ark. tarafından yapılan çalışmada sinüzit için topikal ilaçların kullanımının, sistemik yan etkilerden kaçınırken hastalıklı mukozaya güçlü ilaçlar verme potansiyeli taşıdığı ve topikal ajanlarla PSA enfeksiyonlarını tamamen ortadan kaldırmak için yüksek konsantrasyonlarda ilaç verilebilen alternatif tedavilerin geliştirilmesi gerektiği belirtilmiştir.

Şahin Yılmaz ve ark. (66) farelerde Streptococcus pneumoniae ile oluşturulan ABRS modelinde topikal siprofloksasin ve deksametazon kombinasyonu tedavisinin topikal deksametazon kullanımına ve plaseboya göre farklarını nazal lavajdaki bakteri kolonisi sayımına ve histopatolojide sinüslerin flow sitometrik analizine göre

incelemiştir. Deneyde siprofloksasin ve deksametazon kombinasyonu tedavisinin ve deksametazon tedavisinin plaseboya göre bakteri sayımı açısından etkinliğinin istatistiksel bir fark yaratmadığı görülmüştür. Bizim çalışmamızda ise topikal auricularum tedavisinin bakteri sayımı açısından istatistiksel bir fark yarattığı görülmüştür. Siprofloksasin ve deksametazonun bu çalışmada kullanılan dozlarda topikal, intranazal etkinliğinin olmaması, yetersiz dozaja, hızlı nazal klirens veya sinüslerdeki enfeksiyon bölgesine damlaların ulaşamamasına bağlanabilir.

Bu ve benzeri hayvan çalışmalarında görüldüğü üzere sinüzit tedavisinde topikal antibiyoterapiler, lokal enfeksiyonun etkili bir şekilde kontrol edilmesi, bakteriyel biyofilmlerin eradikasyonu için kullanılabilir. Sinüzit tedavisinde topikal antibiyoterapiler etkili bir seçenek olabilir.

Mainz ve ark. (67) insanlarda kistik fibrozis hastalarında topikal tobramisinin sinonazal enfeksiyonlardaki etkisini değerlendirmişler, yaşam kalitesinde artış olduğunu göstermişlerdir. PSA koloni sayılarının 6 hastanın 4'ünde azaldığını bulmuşlar ancak kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edememişlerdir. Bizim çalışmamızda ise bakteri sayımında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş bulunmuştur. Bu çalışma hayvanlar üzerindeki sinüzit tedavisinde kullanılan topikal antibiyoterapi araştırmalarının insana genişletildiği ve anlamlı sonuçlar elde edilebildiğini göstermektedir.

Topikal ofloksasin damlalarının biyofilm oluşumu üzerindeki etkilerini araştırmak için Ezzat ve ark. FESS sonrası inatçı KRS'li hastalar üzerinde prospektif bir çalışma yapmıştır (68). Sinüs cerrahisinden 6 ay sonra semptomatik olan ve orta meatusta mukozal örneklerin elektron mikroskopik incelemesinde biyofilm oluşumuna dair kanıt bulunan hastalar, ofloksasin damla ile tedavi edilmiştir. Çalışma grubundaki 12 hastanın 10'unda biyofilmler tamamen yok edilmiş ve kalan 2 hastanın numunelerinde elektron mikroskopik incelemede dağılmış biyofilm yamaları görülmüştür. Ek olarak, hasta tarafından bildirilen sonuçlarda, endoskopik görünümde ve BT bulgularında istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme olmuştur. Yazarlar topikal ofloksasinin refrakter KRS için etkili bir tedavi seçeneği olduğu sonucuna varmışlardır. Yine bu çalışmada topikal olarak kullanılan antibiyotik kinolon grubundandır.

Çalışmamızda kontrol grubundaki tavşanların 7. ve 21. günlerdeki McFarland standardı değerleri ve endoskopik derecelendirme skorları birbirlerine yakın olup 7. günde tedavi grubunda yapılan nazal sürüntülerdeki bakteri sayımında 1. tavşanın McFarland standardı 3,54; 2. tavşanın 6,00; 3. tavşanın 11,20 ortalama McFarland standardı = 6,91 +/- 3,91 bulunmuş bulunmuştur. Tavşanlar arasındaki McFarland standardı değerleri farkının fazla olması sonucu grubun normal dağılımı etkilenmiş olabilir ve bu da yapılan istatistiksel analizin gücünü etkilemiş olabilir. Tüm tavşanlar aynı yaş, cinsiyet, ağırlık ve barınma koşullarına sahip olup aynı doz bakteriyle inoküle edilmelerine rağmen bu farklılığın oluşma sebebi tavşanların immün durumlarındaki farklar veya inoküle edilen bakterinin sinüslerinden klirens hızındaki farklılıklara bağlı olabilir.

Çalışma her iki grupta 3, toplamda 6 tavşanda yapılmıştır. Çalışmada Cho ve ark (63) tarafından oluşturulan deneye güç analizi uygulanıp elde edilen sonuca göre örneklem sayısı belirlemiştir. Örneklem sayısı az olması, çalışmanın ana kısıtlayıcısıdır. Ayrıca endoskopik derecelendirmede kullanılan görsel analog ölçek ve histopatolojik incelemede kullanılan ölçek, çalışmacının kendi algılarına dayanan bir ölçüttür. Bütün ölçümler tek bir çalışmacı tarafından yapılsa da durumun şiddetini belirlemek için kullanılan kriterler farklılık gösterebilir. Bu nedenle, subjektif bir ölçüm olduğu kabul edilebilir. Bu subjektif ölçüt, araştırmaların sonuçlarını etkileyebilir.

Sinüzitte topikal tedavi modaliteleri amacıyla birden çok hayvan deneyi yapılmıştır. Bu çalışmalarda genellikle kinolon grubu antibiyoterapiler kullanılmış olup pratikte sık karşılaşılan kinolon direnci durumunda antibiyoterapi arayışı sürmektedir. Bizim çalışmamızda ise pratikte kinolon grubu antibiyotiklerle tedaviye dirençli hale gelen kronik süperatif otitis media hastalarında topikal olarak kullanılan Auricularum'un sinüslerde biyofilm oluşturan PSA'ya aynı kulakta olduğu gibi etkili olabileceği düşünülmüştür. Tedavi sonrası deneyin 21. gününde yapılan endoskopik derecelendirme sisteminde ve nazal sürüntülerden bakteri sayımı sonucunda gruplara göre anlamlı fark saptanmıştır. Oksitetrasiklin, polimiksin B, nistatin ve deksametazon kombinasyonunun antiinflamatuvar, antifungal ve geniş spektrumlu antibiyotik etkiyle kronik sinüzit mikrobiyolojisinde bulunan bakteriyel ve fungal patojenlerin tedavisinde kullanılabileceği öngörülmüştür. Literatürde bu dört ilacın kombine olarak

kullanıldığı ve histopatolojik ve endoskopik etkilerinin incelendiği bir çalışma bulunmamaktadır.

Son kanıtlar, topikal antibiyotik tedavisinin, FESS sonrası olan ve inatçı *S. aureus* enfeksiyonları olan KRS hastalarında kısa vadede yararlı olabileceğini düşündürmektedir. Topikal antibiyotiklerin etkinliğini belirlemek için daha büyük çalışmalar gereklidir (4).



6. SONUÇLAR

Kronik sinüzitte hastalıklı sinüsleri kolonize eden bakteriler biyofilmler oluşturmak için birbirine bağlanabilir ve gereken yeterli antibiyotik maruziyetini sağlamak amacıyla uzun süreli antibiyotik tedavisi gerekir.

Sinüzit için topikal ilaçların kullanımı, sistemik yan etkilerden kaçınırken hastalıklı mukozaya güçlü ilaçlar verme potansiyeli taşır. *Pseudomonas* sinüzitinde topikal oksitetrasiklin, polimiksin B, deksametazon ve nistatin kombinasyonu tedavisinin etkinliğini test etmek için bir hayvan modeli kullandık ve mikrobiyolojik ve endoskopik iyileşme elde ederek plasebo grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde ettik, ayrıca histopatolojik iyileşmeyi gösterdik. Topikal ajanlarla *P. aeruginosa* enfeksiyonlarını tamamen ortadan kaldırmak için daha yüksek konsantrasyonların ve/veya alternatif yardımcı tedavilerin geliştirilmesi gerekebilir.

7. KAYNAKÇA

- (1) Kennedy JL, Borish L. Chronic rhinosinusitis and antibiotics: the good, the bad, and the ugly. *Am J Rhinol Allergy*. 2013 Nov-Dec;27(6):467-72. doi: 10.2500/ajra.2013.27.3960. PMID: 24274221; PMCID: PMC3836217.
- (2) Suzuki K, Kurono Y, Ikeda K, Hotomi M, Yano H, Watanabe A, et al. The seventh nationwide surveillance of six otorhinolaryngological infectious diseases and the antimicrobial susceptibility patterns of the isolated pathogens in Japan. *J Infect Chemother*. 2020 Sep;26(9):890-899. doi: 10.1016/j.jiac.2020.05.020. Epub 2020 Jul 1.
- (3) Yaniv E, Shevro J, Nageris B, Lapidot M, Hadar T, Cahani B, et al. Comparative efficacy of two anti-bacterial/anti-inflammatory formulations (Auricularum otic powder and Dex-Otic drops) in the medical treatment of otitis externa. *Curr Med Res Opin*. 2002;18(8):520-2. doi: 10.1185/030079902125001263. PMID: 12564664.
- (4) Carlton DA, Beahm DD, Chiu AG. Topical antibiotic therapy in chronic rhinosinusitis: an update. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2019 May;9(S1):S27-S31. doi: 10.1002/alr.22338. PMID: 31087634.
- (5) Bent JP 3rd, Kuhn FA. Antifungal activity against allergic fungal sinusitis organisms. *Laryngoscope*. 1996 Nov;106(11):1331-4. doi: 10.1097/00005537-199611000-00005. PMID: 8914896.
- (6) Schläppi P, Neiger M. Die Behandlung der Sinusitis maxillaris mit Terracortril Gel [On the treatment of maxillary sinusitis with terracortril gel]. *Pract Otorhinolaryngol (Basel)*. 1969;31(3):182-7. German. PMID: 4307400.
- (7) Moore KL, Persaud TVN: The developing human: clinically oriented embryology, ed 5, Philadelphia, 1993, W.B. Saunders.
- (8) Lanza DC, Kennedy DW, Koltai PJ: Applied nasal anatomy and embryology. *Ear Nose Throat J* 70:416, 1991
- (9) Parkes ML, Kanodia R: Avulsion of the upper lateral cartilage: etiology, diagnosis, surgical anatomy and management. *Laryngoscope* 91:758, 1981.
- (10) Oneal RM, Beil RJ, Schlesinger J: Surgical anatomy of the nose. *Clin Plast Surg* 23:195, 1996.
- (11) Pitanguy I: Revisiting the dermocarilaginous ligament. *Plast Reconstr Surg* 107:264, 2001.
- (12) Stammberger H. Functional endoscopic sinus surgery. Philadelphia, PA: BC Decker, 1991.
- (13) Wormald PJ. The agger nasi cell: the key to understanding the anatomy of the frontal recess. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129:497-507
- (14) Janfaza P, Montgomay WW, Salman SD. Nasal cavities and paranasal sinuses. In: Janfaza P, Nadol JB, Galla R. et al., eds. *Surgical anatomy of the head and neck*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:259-318
- (15) Kim KS, Kim HU, Chung IH, et al. Surgical anatomy of the nasofrontal duct: anatomical and computed tomographic analysis. *Laryngoscope* 2001;111:603-608.

- (16) Kim HU, Kim SS, Kang SS, et al. Surgical anatomy of the natural ostium of the sphenoid sinus. *Laryngoscope* 2001;111:1599-1602. 6. Eccles R Nasal airflow in health and disease. *Acta Otolaryngol* 2000; 120:580-595.
- (17) Younger RAL, Denton AB: Controversies in turbinate surgery. *Facial Plast Surg Clin North Am* 7:311, 1999.
- (18) Lee HY, Kim HU, Kim SS, et al: Surgical anatomy of the sphenopalatine artery in lateral nasal wall. *Laryngoscope* 112:1813–1818, 2002
- (19) Hébert PC, Wells G, Blajchman MA: A multicenter, randomized, controlled trial of transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med* 340:409–417, 1999
- (20) Köybaşıoğlu A et al.: Anatomy of the rabbit maxillary sinus. *K.B.B. ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi*, 5 : 41 - 44,1997
- (21) Marks SC. Nasal and sinÜ\$ surgery. Philadelphia. PA: WB Saunders, 2000.
- (22) Simmen D. Sherrer JL. Moe K. et al. A dynamic and direct visualization model for study of nasal airflow. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;125:1015
- (23) Eccles R Nasal airflow in health and disease. *Acta Otolaryngol* 2000; 120:580-595.
- (24) Kiyono H, Fukayama S. NAIT-versus Peyer's-patch-mediated murosals immunity. *Nat Rev Immunol*2004;4:699-710.
- (25) Message SD, Johnston SL. Host defense function of the all'way epithelium in health and disease: clinical background. *J Leukoc Biol*2004;75:5-17
- (26) Bot A. Smith KA. VonHerrath M. Molecular and cellular control of T1/T2 immunity at the interface between antimicrobial defense and immune pathology. *DNA Cell Bio*2004;23:341-350
- (27) Stetson DB, Voehringer D, Grogan JL. et al. 1h2 cells: ordtestrating barrier immunity. *Adv Immunol* 2004;83: 163-189.
- (28) Kern RC, Conley DB, Walsh W. et al. Perspectives on the etiology of chronic rhinosinusitis: an immune barrier hypothesis. *Am J Rhino!* 2008;22:549-559.
- (29) Lanza DC, Kennedy DW. Adult rhinosinusitis defined. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997 Sep. 117(3 Pt 2):S1-7.
- (30) American Academy of Pediatrics - Subcommittee on Management of Sinusitis and Committee on Quality Management. Clinical practice guideline: management of sinusitis. *Pediatrics.* 2001 Sep. 108(3):798-808.
- (31) Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, et al. Rhinosinusitis: Establishing definitions for clinical research and patient care. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004 Dec. 131(6 Suppl):S1-62.
- (32) Wald ER, DeMuri. Sinusitis. Long SS, Prober CG, Fischer M, eds. *Principles and Practice of pediatric infectious disease.* 5th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018. 230-234.
- (33) Hamilos DL. Clinical manifestations, pathophysiology, and diagnosis of chronic rhinosinusitis. *UpToDate.*
- (34) Biel MA, Brown CA, Levinson RM, Garvis GE, Paisner HM, Sigel ME, et al. Evaluation of the microbiology of chronic maxillary sinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1998 Nov. 107(11 Pt 1):942-5.

- (35) Ramakrishnan Y, Shields RC, Elbadawey MR, Wilson JA. Biofilms in chronic rhinosinusitis: what is new and where next?. *J Laryngol Otol*. 2015 Aug. 129 (8):744-51.
- (36) Nayak N, Satpathy G, Prasad S, Thakar A, Chandra M, Nag TC. Clinical implications of microbial biofilms in chronic rhinosinusitis and orbital cellulitis. *BMC Ophthalmol*. 2016 Sep 21. 16 (1):165.
- (37) Mazza JM, Lin SY. Primary immunodeficiency and recalcitrant chronic sinusitis: a systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016 Oct. 6 (10):1029-1033.
- (38) Ah-See K. Sinusitis (acute). *Clin Evid (Online)*. 2008 Mar 10. 2008
- (39) Hwang PH, Getz A. Acute sinusitis and rhinosinusitis in adults. *UpToDate*.
- (40) Brook I, Foote PA, Hausfeld JN. Frequency of recovery of pathogens causing acute maxillary sinusitis in adults before and after introduction of vaccination of children with the 7-valent pneumococcal vaccine. *J Med Microbiol*. 2006 Jul. 55:943-6
- (41) Payne SC, Benninger MS. *Staphylococcus aureus* is a major pathogen in acute bacterial rhinosinusitis: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2007 Nov 15. 45(10):e121-7.
- (42) Brook I. Acute and chronic bacterial sinusitis. *Infect Dis Clin North Am*. 2007 Jun. 21(2):427-48, vii.
- (43) Report of the Rhinosinusitis Task Force Committee Meeting. Alexandria, Virginia, August 17, 1996. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997 Sep. 117(3 Pt 2):S1-68.
- (44) Benninger MS, Ferguson BJ, Hadley JA, et al. Adult chronic rhinosinusitis: definitions, diagnosis, epidemiology, and pathophysiology. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003 Sep. 129(3 Suppl):S1-32.
- (45) Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS, Brook I, Ashok Kumar K, Kramper M, et al. Clinical practice guideline (update): adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015 Apr. 152 (2 Suppl):S1-S39.
- (46) Chow AW, Benninger MS, Brook I, Brozek JL, Goldstein EJ, Hicks LA, et al. IDSA Clinical Practice Guideline for Acute Bacterial Rhinosinusitis in Children and Adults. *Clin Infect Dis*. 2012 Apr. 54(8):e72-e112.
- (47) National Guidelines Clearinghouse. Clinical practice guideline: adult sinusitis. National Guidelines Clearinghouse.
- (48) Rudmik L, Soler ZM. Medical Therapies for Adult Chronic Sinusitis: A Systematic Review. *JAMA*. 2015 Sep 1. 314 (9):926-39.
- (49) Lim M, Citardi MJ, Leong JL. Topical antimicrobials in the management of chronic rhinosinusitis: a systematic review. *Am J Rhinol*. 2008 Jul-Aug. 22(4):381-9.
- (50) Reychler G, Domachowski C, Latiers AC, Jamar F, Rombaux P. Clinical efficacy of intranasal drug delivery by nebulization in chronic rhinosinusitis: a systematic review. *Rhinology*. 2019 Apr 1. 57 (2):82-93.
- (51) Zalmanovici A, Yaphe J. Intranasal steroids for acute sinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Oct 7. CD005149.
- (52) Bachert C, Mannent L, Naclerio RM, Mullol J, Ferguson BJ, Gevaert P, et al. Effect of Subcutaneous Dupilumab on Nasal Polyp Burden in Patients With Chronic Sinusitis and Nasal Polyposis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016 Feb 2. 315 (5):469-79.

- (53) Han JK, Bachert C, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps: Results from the randomized phase 3 Sinus-24 study (abstract 422). *J Aller Clin Immunol*. 2019 Feb;143(2; suppl). Presented at the 2019 Annual Meeting of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI); San Francisco, CA; February 23, 2019.
- (54) Bachert C, et al. A randomized phase 3 study, SINUS-52, evaluating the efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis (abstract L36). Presented at the 2019 Annual Meeting of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI); San Francisco, CA; February 25, 2019
- (55) Qingwu Wu , Lianxiong Yuan , Huijun Qiu , Xinyue Wang , et al. Efficacy and safety of omalizumab in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2021 Sep 3. 11::e047344.
- (56) Pinto JM, Mehta N, DiTineo M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of anti-IgE for chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 2010;4. 8:318–24.
- (57) Gevaert P, Calus L, Van Zele T, et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2013. 131:110–6.
- (58) Bourdillon AT, Edwards HA. Mar-Apr;2):102883. doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102883. Epub 2021 Jan 5. PMID:. Review of probiotic use in otolaryngology. *Am J Otolaryngol*. 2021. 42(:102883.
- (59) Welch KC, Stankiewicz JA. A contemporary review of endoscopic sinus surgery: techniques, tools, and outcomes. *Laryngoscope*. 2009 Nov. 119(11):2258-68.
- (60) Cingi C, Bayar Muluk N, Lee JT. Current indications for balloon sinuplasty. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019 Feb. 27 (1):7-13.
- (61) Kara CO, Cetin CB, Demirkan N, Sengül M, Topuz B, Pinar HS, Pakdemirli E. Experimental sinusitis in a rhinogenic model. *Laryngoscope*. 2004 Feb;114(2):273-8. doi: 10.1097/00005537-200402000-00017. PMID: 14755202.
- (62) Antunes MB, Feldman MD, Cohen NA, Chiu AG. Dose-dependent effects of topical tobramycin in an animal model of *Pseudomonas* sinusitis. *Am J Rhinol*. 2007 Jul-Aug;21(4):423-7. doi: 10.2500/ajr.2007.21.3046. PMID: 17882910.
- (63) Cho DY, Lim DJ, Mackey C, Skinner D, Weeks C, Gill GS, et al. Preclinical therapeutic efficacy of the ciprofloxacin-eluting sinus stent for *Pseudomonas aeruginosa* sinusitis. *Int Forum AllergyRhinol*. 2018 Apr;8(4):482-489. doi: 10.1002/alr.22081. Epub 2018 Jan 15. PMID: 29334430; PMCID: PMC5880690.
- (64) Lux CA, Johnston JJ, Waldvogel-Thurlow S, Dassi C, Douglas RG, Cho D-Y et al. Unilateral Intervention in the Sinuses of Rabbits Induces Bilateral Inflammatory and Microbial Changes. *Front. Cell. Infect. Microbiol*. 11:585625. doi: 10.3389/fcimb.2021.585625
- (65) Al-Sayed AA, Agu RU, Massoud E. Models for the study of nasal and sinus physiology in health and disease: A review of the literature. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2017 Oct 31;2(6):398-409. doi: 10.1002/lio2.117. PMID: 29299515; PMCID: PMC5743156.
- (66) Sahin-Yilmaz A, Baroody F, Markaryan A, Thompson K, Wall GM, Naclerio R. Effect of topical ciprofloxacin/dexamethasone or dexamethasone alone on acute *Streptococcus pneumoniae*

- rhinosinusitis in mice. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008 Mar;138(3):340-6. doi: 10.1016/j.otohns.2007.11.023. PMID: 18312882.
- (67) Mainz JG, Schädlich K, Schien C, Michl R, Schelhorn-Neise P, Koitschev A et al. Sinonasal inhalation of tobramycin vibrating aerosol in cystic fibrosis patients with upper airway *Pseudomonas aeruginosa* colonization: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Drug Des Devel Ther.* 2014 Feb 10;8:209-17. doi: 10.2147/DDDT.S54064. PMID: 24596456; PMCID: PMC3930477.
- (68) Ezzat WF, Fawaz SA, Rabie H, Hamdy TA, Shokry YA. Effect of topical ofloxacin on bacterial biofilms in refractory post-sinus surgery rhino-sinusitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2015;272:2355-2361.



