ALLERJİK RİNİTİN TOPİKAL MEDİKAL TEDAVİSİ
(İNTRA NAZAL STEROİDLER HARİÇ)
TOPICAL MEDICAL THERAPY OF ALLERGIC RHINITIS
(EXCLUDING INTRANASAL STEROIDS)

Dr. Nuray BAYAR, Dr. Metin ÖNERCİ*

K.B.B. ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi l : 272 - 276

***ÖZET**: Rinit, birçok semptomlara yol açan bir hastalıktır. Tedavinin uzun süreli uygulanabilir olması ve ciddi yan etkilere yol açmaması gerekmektedir. Topikal tedavi, genellikle efektif olması ve sistemik yan etkilerinin az olması nedeniyle tercih edilmektedir.*

***Anahtar Sözcükler:** Allerjik rinit, Topikal medikal tedavi*

***SUMMARY**: Rhinitis is a disease which causes many symptoms. Therapy must be acceptable for long term use and free of serious adverse effects. Topical therapy is preferred because of usually being effective and having little systemic adverse effects.*

***Key Words**: Allergic rhinitis, Topical medical therapy*

GİRİŞ

Rinitle ilgili topikal medikal tedavi, yüzyıllar öncesine dayanmaktadır. Hindus, biber ve hardal kullanarak (19), nazal pasajları temizlemiştir. Bu maddelerin, sistemik yoldan kullanımı hiç bir zaman popüler olmamıştır. Günümüzde de sistemik ilaç kullanımından kaçınılmakta ve ilaçlara sistemik maruz kalmayı azaltmak için, topikal tedavi tercih edilmektedir.

Allerjik rinitlerde topikal olarak ilk önce vazokonstrüktörler kullanılmış, daha sonra antihistaminikler, antikolinerjikler, sodyum kromoglikat ve steroidler gündeme gelmiştir.

TOPİKAL TEDAVİ METODU

Topikal nazal tedavinin başarılı olması için, kullanılan ilacın, nazal mukozaya uygun bir şekilde tatbik edilmesi gereklidir. Özellikle sekresyonların arttığı durumlarda, intranazal uygulanan ilaçların etkisi ve burundaki dağılımı değişiklikler göstermektedir.

Buruna topikal medikal tedavi için, bugün kullanılan 4 metod vardır.

— Burun damlaları
— Plastik şişelere yerleştirilen spreyler
— Basınçlı aerosoller
— Her sıkılmada ölçülü ilaç alımını sağlayan spreyler

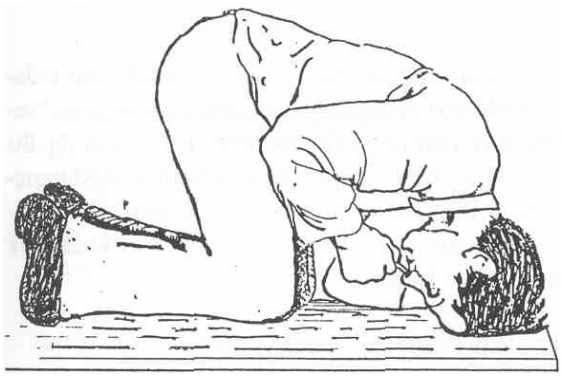
Burun damlaları, nazal mukozada eşit şekilde dağıldığı zaman, gerekli etkiyi gösterirler. Yüksek konsantrasyondaki bir ilaçtan 1-2 damla kullanmaktansa, düşük konsantrasyondaki bir burun damlasından çok sayıda kullanmak (total doz aynı bile olsa), burun içi dağılımı düşünülecek olursa; daha fazla etkilidir.

Damla uygulanırken 2 yöntem kullanılabilir:

1. Kafayı bir tarafa çevirip bir burun deliğine damlattıktan sonra diğer tarafa çevirip ikincisine damlatmak,

* *Hacettepe Üniversitesi K.B.B. Anabilim Dalı - ANKARA*

2. Hasta diz çöker pozisyondayken damlayı uygulamak ve hastanın başını yere, yüzünü ise dizlerine doğru yaklaştırmak ve iki dakika bu durumda beklemek (Resim 1).



*Resim l: **Hasta** diz çöker pozisyonda iken burun damlası uygulama yöntemi.*

Plastik spreyler iyi bir alternatif teşkil etmezler. Burun içinde ilacın dağılımı kısmen iyi olmakla birlikte, doz, plastik şişeye uygulanan basınca bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir (13). Çocuklarda vazoaktif amin içeren damlalar, normalden yüksek dozda alındığı zaman, erişkinlere göre daha yüksek oranda sistemik yan etki oluştuğu görülmüştür. Bu nedenle, çocuklarda ve özellikle infantlarda plastik spreyler kontrendikedir.

İnhaler şeklinde alt solunum yolu hastalıklarında kullanılan "basınçlı aerosoller" ile uygun doz ayarlaması sağlanabilir. Yalnız, ilacın uygun açı ile sıkılması gereklidir (13). Sagital planda uygulanmazsa, aerosol içindeki partiküllerin mukoza üzerinde kalıp lokal iritasyona yol açması ve ilacın gerekli bölgeye ulaşmaması söz konusu olabilir.

Ölçülü doz ayarlanan spreyler belki de en iyi tercihtir. Mekanik pompa sistemi sayesinde, az irritasyon ile, her uygulamada eşit doz ilaç alımı sağlanmış olur.

Rinitlerde, astmada olduğu gibi topikal aerosol tedavisi, uygulama metodunun iyi anlaşılmaması durumunda başarısız olabilir. Efektif inhalasyon tedavisi için, hastaya ilacın nasıl kullanılacağı ayrıntılı şekilde gösterilmelidir.

FARMAKOLOJİK OLMAYAN TOPİKAL TEDAVİ

Rinit tedavisinde mukozayı nemlendiren ajanların kullanıldığı bilinmektedir. Serum fizyolojik solüsyonu, semptomların bir dereceye kadar düzelmesine yardımcı olmakla birlikte, özellikle "phenylephrine" içeren damlalara göre daha az efektiftir (3). Humidifiye edilmiş ılık hava, günde 2-3 kez, 30 dakika süreyle inhale edilirse nasal semptomlar üzerindeki etkisi l ay devam etmektedir.

VAZOAKTİF AMİNLER

Çinliler, 5000 yıl önce, ephedrine içeren maddeleri "Coryza" tedavisinde kullanmışlardır. Vazokonstrüktörlerin modern anlamda kullanımı, 1887'de Ma-Huang'ın ephedrine'i izolasyonu ile başlamıştır (11). Daha sonra epinephrine sentezlenmiş, Barger ve Dale, 1902'de pheylephrine'i bulmuşlardır. 1941'de ilk imidazoline türevi olan napholine bulunmuştur. 1945'te, Kully, vazokonstrüktörlerin bir çok yan etkileri olmakla birlikte, yararları göz önüne alınırsa, vazgeçilemeyecek ilaçlar olduğunu belirtmiştir (11).

Sempatomimetikler, aktivitelerine göre 2 gruba ayrılırlar:

1. a reseptörler üzerine etki ederek vazokonstrüksiyona yol açanlar.

2. ß reseptörleri etkileyerek vazodilatasyona yol açanlar .

Vazokonstrüktör aminlerin kullanımı sırasında; başlangıçta, adrenaline ve ephedrine gibi sempatomimetikler, daha sonraları, daha güvenli imidazoline türevleri kullanılmıştır. Bu ilaçlar, rezistans damarlarda kan akımını azaltıp; aynı zamanda kavernöz sinüsoidler gibi kapasitan damarlarda volümü azaltırlar. Ayrıca, nazal pasajlardaki patensiyi arttırırken sekresyonları azaltırlar. ß stimulasyon, vazodilatasyona yol açar ve mast hücre stabilizasyonunu sağlar. İmidazoline türevleri (oxymetazoline, xylometazoline), primer olarak a agonist etki gösterirler, etkileri uzun sürer ve "rebound" etkilerinin az görülmesi daha güvenilir olmalarına yol açar. Nazal konjesyonu, kısa sürede efektif olarak düzeltirler ve kronik rinitlerin

uzun süreli tedavisinden ziyade, oluşan lokal komplikasyonların tedavisinde kullanılmaları daha uygun olur. Bakteriyel veya viral nazal mukoza enfeksiyonlarında, nazal konjesyonun önlenmesi veya düzeltilmesini; östaki tüpünün blokajına bağlı hava geçiş problemlerinin önlenmesini sağlarlar (15). Bu ilaçlar, 3-5 günlük süre için kullanılırlar; daha uzun süreli tedavi ise, rinitis medicamentosa'ya yol açabilir, a agonistlerin, uzun süreli topikal nazal kullanımına bağlı lokal yan etkiler yıllardan beri bilinmektedir. Fox, 1931'de bu konuyu ele almış, ancak çok fazla dikkat çekememiştir (15).Kronik regüler kullanımında ilacın additif etkisi söz konusudur. Patogenez, kesin olarak bilinmekle birlikte, muhtemelen "rebound" vazodilatasyon olayının rolü vardır. Bu olay, ß agonist etki ile (a agonist etkiye baskın çıkarak) veya a adrenerjik reseptörlerin "downregülasyonu"na bağlı vazokonstrüksiyon sonrası gelişen mukozal iskemiye sekonderdir. Özellikle non-spesifik sempatomimetiklere bağlı gelişen bu "rebound" etki, hastalarda bazen tedaviye başlanan zamana kıyasla, daha büyük bir konjesyona yol açabilir. Hasta daha sonra, daha fazla ilaç kullanır ve giderek daha az etki elde eder. Bu ilaçların kronik topikal kullanımı, epitelyal hücrelerde, silya kaybına yol açar. İlaç kullanımının ilk 5 gününden sonra bile, mukozada belirgin kalınlaşma olduğu görülmüştür. Topikal sempatomimetik tedavinin bırakılması söylense de hastalara bunu yaptırabilmek çok zor olmaktadır. Bunun için 3 yöntem kullanılabilir:

— En basiti, bir nostrilde, 1-2 hafta süre ile ilaç kullanımına son vermek, takiben diğer tarafta ilaç kullanımını durdurmak,

— Sistemik antihistaminik ve vazoaktif amin kullanımının, bu problemi pek çözemediği görülmüştür,

— Son olarak, steroid tedavisine başlamak.

Baldwin ve arkadaşları (1), bu teknikleri karşılaştırmışlar ve her birinin efektif olduğunu bulmuşlardır. Bununla birlikte, kronik rinitli bir hastada, topikal steroid kullanımı en iyi seçim gibi görünmektedir. Çünkü bu şekilde, altta yatan probleme yönelik tedavi de verilmiş olmaktadır.

Topikal nazal vazokonstrüktör ilaçların semptomları, dar açılı glokom, hipertansiyon ve kalp hastalığı olan kişilerde istenmeyen risk durumlarına yol açabilir. Bu ilaçlar, monoamin oksidaz inhibitörü veya trisiklik antidepresan alan kişilerde kullanılmamalıdır.

Fenoterol hydrobromide, allerjik rinit tedavisinde son yıllarda kullanılmaya başlanan "selektif ß agonist" etki gösteren bir ilaçtır (6). Bu ilaçlar vazodilatatör etkiye sahiptir. Başlangıçta nazal havayolu rezistansını arttırır. İlacın başarılı olması, daha ziyade non-vasküler etkilerine bağlıdır.

ANTİHİSTAMİNİKLER

1937 yılında, Bovet ve Staub, hayvanları öldürücü dozda histamine karşı koruyan maddeyi bulmuştur. Daha sonra sistemik olarak etki gösteren bir çok antihistaminik geliştirilmiş, ancak topikal kullanım konusu pek önemsenmemiştir. Topikal kullanımın, sensitizasyona yol açabilme ihtimali tartışmalıdır. Enjeksiyon antihistaminikler, burun ve göz gibi lokalizasyonlarda semptomları azaltmaktadır. H1 antagonistleri ile nazal tedavi, lokal topikal tedaviye göre bazı avantajlar sağlamaktadır.

Histamin bloke edici ajanlar, hücre membranı üzerine yerleşmiş olan histamin repestörlerini bloke etmek suretiyle etki gösterirler. Antihistaminiklerin ilk bulunan grubu, Hl reseptörlerini bloke ederek, vazodilatasyon, hipersekresyon, bronkokonstrüksiyon olaylarını önlerler. H2 reseptör antagonistleri, gastrik sekresyon stimülasyonunu önler ve histaminin kardiyovasküler etkisini inhibe ederler.

Sistemik Hl reseptör antagonistleri, nonallerjik rinitlerde çok az etki göstermekle birlikte, allerjik rinitlerde efektif ilaçlardır (16). Topikal antihistaminikler, nazal topikal preparatlarda, genellikle a adrenerjik agonistlerle birlikte bulunurlar. Topikal Hl antagonistlerin efektivitesi, ancak son yıllarda klinik açıdan değerlendirilmiştir. Chlorpheniramine ve iki yeni ilaç, azatadine ve levacobastine (10), klinik çalışmalarda efektif olduğu görülen ilaçlardır. H1-H2 reseptör antagonisti kombinasyonu (chlorpheniramine ve ranitidine), histamine bağlı olarak gelişen nazal konjesyonu düzeltir-

ler, ancak kaşıntı ve hipersekresyon açısından etkili değildirler. Bu ilaçların, yüksek dozlarda kullanımı iritabiliteye yol açabilir ve özellikle ranitidine önemli etkilere sahiptir. Bu konuda yapılacak çalışmalar ile kronik rinitte, topikal antihistaminik tedavisi konusunun açıklığa kavuşturulması gereklidir.

ANTİKOLİNERJİKLER

Uzun yıllardan beri, belladonna bitkisinden elde edilen atropine, potent bir antikolinerjik olarak kullanılmaktadır. Topikal tedavinin yararı, özellikle kronik obstrüktif pulmoner hastalığı olan kişilerde esas olarak görülmüştür.

Parasempatik (kolinerjik) stimülasyon, hücre membramnda guanilat siklaz enzim aktivitesini arttır. Bu enzim cGMP'nin oluşumunu arttırır. Hücre içinde kalsiyum salimim artar ve bu da düz kas kontraksiyonunu, glandular sekresyonu ve havayolunda önemli etkileri olan mast hücre mediatörlerinin salınanını arttırır. Kolinerjik blokörler bu aktiviteleri inhibe ederler ve bu mekanizma ile alt ve üst havayollarının allerjik non-allerjik hastalıklarında etkili ilaçlardır (12). Topikal uygulanan atropine, büyük ölçüde absorbe edildiği için, bir çok sistemik yan etkilere sahiptir. Ipratropium bromide, isoproyl noratropine'in quarterner türevi olup yağda çözünürlük oranı düşüktür ve sistemik yan etkisi azdır. Bu nedenle, topikal antikolinerjik tedavide kullanılabilen bir ilaçtır.

Rinore ve vazomotor rinit konusunda çok sayıda çalışma yapılmıştır. Ipratropium bromide'in rinitte görülen hipersekresyonu, bariz olarak azalttığı; ancak yüksek dozlarda, lokal kurutucu etki nedeniyle yanma, kabuklanma, kanama olduğu belirtilmiştir (9). Başlangıçta 80µg (günde 3 kez) ile başlanan tedavide, daha sonra ilaç sıklığı azaltılarak, semptomları kontrol için gerekli olan minimum dozun bulunması ile bu etkilerden kaçınılabilmektedir. Bu şekilde yapılan tedavide, belirgin bir sistemik yan etki görülmemiştir. 400 pg 5-10 kere uygulansa bile, ancak minimal yan etkiler görülmüştür.

Allerjik rinitte Ipratropium bromide aeresol, metacholin'e bağlı nazal değişiklikler (hipersekresyon gibi) ve hapşurma üzerinde suprese edici etki gösterir,- fakat nazal rezistans üzerinde herhangi bir etkisi yoktur. Belirgin hipersekresyonun ana semptom olduğu allerjik rinit vakalarında topikal Ipratropium bromide dikkate değer ilaçlardan biridir, ancak bu ilacın yararlılığı konusunda birçok klinik çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Aşırı, seröz hipersekresyon ile seyreden non-allerjik ve allerjik rinitlerde, Ipratropium bromide çok değerli ilaçlardan biridir. Ancak lokal yan etkilerden kaçınabilmek için, hipersekresyonu kontrol edebilecek minimum dozun tayin edilerek ilacın bu dozda uygulanması gerekmektedir.

SODIUM CROMOGLYCATE

Sodium cromoglycate, chromone bitkisinden elde edilen khellin maddesinin geliştirilmiş şeklidir. Bu ilacın allerjik bronkokonstrüksiyonu önlediği bulunmuştur. Sodium cromoglycate mast hücre mediatörleri ve diğer inflamatuar hücre ürünlerinin salınımını inhibe eder. Bu şekilde astmada görülen refleks bronkokonstrüksiyonu da inhibe eder.

Allerjik rinit tedavisinde plasebo olarak verilen maddelere göre, bu ilaç ile iyi sonuçlar almıştır (8). Handelnıan ve arkadaşları (8), 104 hasta üzerinde 6 hafta süre ile bu ilacı kullanarak yaptıkları çalışmada, minimal yan etkilerin yanında belirgin düzelme görmüşlerdir. Minimal lokal iritasyonun zaman içinde azaldığını belirtmişlerdir. Eozinofili ile seyreden non-allerjik rinitli hastalarda da sodium cromoglycate kullanımından fayda görülmektedir. %2'lik sodium cromoglycate'in 6 hafta süre ile kullanılması ile yapılan çalışmada, sonucun 120 mg/gün terfenadine (Sedatizasyon yapmayan Hl blokörü) kullanımına göre daha iyi olduğu bulunmuştur. Ek olarak 4 yıllık bir dönemde topikal nazal sodium cromoglycate ve allerjen enjeksiyon tedavisi arasında etki bakımından fark olmadığı görülmüştür. Bununla birlikte topikal nazal sodium cromoglycate tedavisi, topikal nazal steroid tedavisi ile karşılaştırılmış ve sonucun 6 çalışmada daha iyi (18); l çalışmada ise eşit olduğu bulunmuştur (4). Welsh ve arkadaşları, beclomethasone ve flunisolide'i (iki değişik topikal steroid) yüksek doz

(%4) cromoglycate ile karşılaştırmışlar ve steroidlerin daha efektif olduğunu bulmuşlar (18), flunisolide kullananlarda lokal yanma hissinin olduğunu belirtmişlerdir. %5 flunisolide içeren yeni preparatm önceki çalışmada kullanılan %20'lik preparata göre daha iyi tolore edildiği gösterilmiştir (7).

Allerjik rinitte topikal cromoglycate, efektif ve güvenli bir ilaçtır. Topikal steroidler, lokal yan etkilere yol açabilmekle birlikte, daha etkili olduklarından genellikle tercih edilirler. Cromoglycate ve steroidlerin birlikte kullanılması konusundaki klinik çalışmalar henüz yeterli olmamakla birlikte, bazı yazarlar tarafından iyi bir kombinasyon olduğu ileri sürülmektedir.

Nedocromil sodium, sodium cromoglycate'dan daha potenttir (in vitro mukozal mast hücre mediatörlerinin salınımını ve aksonal refleksleri inhibe eder). Allerjik rinitte plaseboya göre daha iyi bir etki sağlamaktadır (5). Bu ilacın allerjik rinitin topikal tedavisindeki yeri henüz kesinlik kazanmamıştır.

Özet olarak, sodium cromoglycate, allerjik rinit tedavisinde güvenli ve etkili bir tedavi olmakla birlikte, intranazal steroidlere göre daha az efektif bir ilaçtır. Bu ilacın diğer ilaçlarla birlikte kullanılması konusundaki çalışmalar, henüz yeterli değildir.

YENİ DENEYSEL TEDAVİ

Rinit patogenezinin daha iyi anlaşılması ile birlikte, yeni tedavi şekilleri de geliştirilmektedir. Hücre içi kalsiyum, mast hücre stabilitesinde önemli bir role sahiptir. Kalsiyum kanal antagonistlerinin kullanımı yararlı olabilir. Secher ve arkadaşları, intranazal verapamil kullanımını araştırmışlar ancak yararlı olduğunu gösterememişlerdir (14).

İmmünglobulin E (IgE) Pentapeptid (HEPP)'in, Ig E'ye bağımlı allerjik reaksiyonu inhibe ettiği söylenmektedir. Prenner, HEPP'i ilkbahar döneminde intranazal uygulamış ve hastaların az bir kısmında olumlu etki görmüştür (17).

N-asetil-aspartil-glutamik asit dipeptidi (NAAGA), mast hücresinin degranülasyonunu ve aktive komplemanların sitolitik etkilerini inhibe etmektedir. Mevsimsel allerjik rinit tedavisinde NAAGA'nın topikal olarak efektif olduğunu düşündüren bulgular elde edilmiştir. NAAGA (% 6), sodium cromoglycate ile karşılaştırılmış, hem daha efektif hem de onun kadar güvenli bir ilaç olduğu bulunmuştur (2).

KAYNAKLAR

1. Baldwin RL: Rhinitis medicamentosa: (An approach to treatment). J Med Assoc State Ata 1977; 47:33.
2. Blamoutier J, Luyckx J: A double-blind cross-over study comparing N-acetyl-aspartyl glutamic acid (NAAGA) with disodium cromoglycate (DSCG) in the treatment of perennial allergic rhinitis. Acta Therapeutica 1988; 14: 145-57.
3. Bollag U., Albrecht E., Wingert W.: Medicated versus şaline nose drops in the management of upper respiratory infection. Helv paediat Acta 1984; 39: 341-5.
4. Chatterjee SS., Nasar WY., Wilson O., Butler AG.: Intranasal beclomethasone dipropionate and intra-nasal sodium cromoglycate: A comparative trial. Clin Allergy 1974; 4: 343-8.
5. Corrado Of., Gomez E., Baldwin DL., Clague JE., Davies RJ.: The effect of nedocromil sodium on nasal provocation with allergen. J Allergy Clin Immunol 1987; 80: 218-22.
6. Ford RM.: Fenoterol hydrobromide 0.1 % solution in the treatment of allergic rhinitis. Ann Allergy 1980; 44: 112-5.
7. Greenbaum J., Leznoff A., Schulz J., Mazza J., Tobe A., Miller D.: Comparative tolerability of two formulations of Rhinalar (Flunisohde) nasal spray in patients with seasonal allergic rhİnites. Ann Allergy 1988; 61: 305-10,
8. Handelman NL, Friday GA., Schwartz HJ-, et al: Cromolyn sodium nasal solution in the prophylactic treatment of pollen-induced seasonal allergic rhinites. Atri-city study of efficacy and safety. J Allergy Clin Immunol 1977; 59: 237-42.
9. Kirkegaard J., Mygind N., Molgaard F., et al: Ordinary and high-dose ipratropium in perennial non-allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol 1987; 79: 585-90.
10. Kolly M., Pecoud A: Comparison of levocabastine, a new selective Hl-receptor antagonist and disodium cromoglycate, in a nasal provocation test with allergen. Br. J Clin Pharm 1986, 22: 389-94,
11. Kully BM: The use and abuse of nasal vasoconstrictor medications. JAMA 1945; 127: 307.
12. Massey KL., Gotz VP.: ipratropium bromide. Drug Intell Clin Pharmacy 1985; 19: 5-12.
13. Mygind N., Nasal allergy. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1979; Conventional medical treatment, 257-70.
14. Secher C., Brofeldt S., Mygind N.: Intranasal verapamil in allergen-induced rhinitis. Allergy 1983; 38. 565-70.
15. Simons FER.: Allergic rhinitis: Recent advances Ped Clin N Am 1988; 35: 1053-74.
16. Simons FER., Simons Kf.: Hl-receptor antagonist treatment of chronic rhinitis. Allergy Clin Immunol 1988; 81: 975-80.
17. Prenner BM.: Double-blind placebo-controlled trial of intranasal IgE pentapeptide. Ann Allergy 1987; 58: 332-35.
18. Welsh PW., Stricker WE., Chu CP., et al: Efficacy of beclomethasone nasal solution flunisolide, and cromolvn in relieving symptoms of ragweed allergy. Mayo CHn Proc 1987; 62: 125-34.
19. Wright J: A history of laryngology and rhinology New York: Lea&Febiger 1914: 27-76.