

ALLERJİK RİNİTLERİN TOPİKAL MEDİKAL TEDAVİSİ İNTRANAZAL STEROİDLER

TOPICAL MEDICAL THERAPY OF ALLERGIC RHINITIS INTRANASAL STEROIDS

Dr. Metin ÖNERCİ*, Dr. Nuray BAYAR*

K.B.B. ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi 1 : 277- 281

ÖZET: *Topikal kortikosteroidler, mevsimsel ve perennial allerjik rinit semptomlarının kontrol edilmesinde oldukça etkili ilaçlardır. Bu ilaçların gösterilmiş olan ciddi yan etkileri yoktur.*

Anahtar Sözcükler : *Allerjik rinit, intranazal steroidler*

SUMMARY: *Topical corticosteroids are extremely effective in controlling the symptoms of seasonal and perennial allergic rhinitis. They have serious side effects which are shown.*

Key Words : *Allergic rhinitis, intranasal steroids*

GİRİŞ

Rinitlerin kardinal semptomları hapşırma, seröz burun akıntısı ve respiratuar mukoza inflamasyonu sonucunda oluşan burun tıkanıklığıdır. Bu semptomların tedavisi, hasta ve doktorun esas amacını teşkil eder. Semptomları kontrol ederken, oluşabilecek yan etkilerden de mümkün olduğunca kaçınmak gereklidir.

En etkili anti-inflamatuar ilaç kortikosteroidlerdir. Sistemik yoldan verilirlerse tüm semptomları kontrol ederler fakat birçok zararlı yan etkileri de ortaya çıkar. Bu nedenle allerjik rinit tedavisinde sistemik steroidler mümkün olduğunca kullanılmamalıdır.

Topikal steroidler maksimum lokal etkiyi sağlarken, yan etkileri minimumdur. Hydrocortisone ve prednisolone, 1950'lerden beri kullanılmaktadır. Dexamethasone, 1960'larda bulunmuş ve mevsimsel ve "perennial" (Yıl boyu süren) allerjik rinitlerde etkili olduğu görülmüştür (1). Sistemik kullanımda, yüksek dozda hipotalamo-pitüiter aksta (HPA) etki yaratırlar ve karaciğerde inaktive edilmezler. 1970'lerde,

beclomethasone dipropionate (BDP) bulunmuş ve lokal etkileri devam ederken, sistemik yan etkilerinin olmadığı veya çok az olduğu görülmüştür.

ENDİKASYONLAR

1. Mevsimsel Allerji

Mevsimsel allerjinin en iyi örneği, saman nezlesi (Hay fever)dir. Diğer allerjiler, örneğin mite allerjisi, mevsimsel olabilir veya semptomlar devam ederken, mevsimsel olarak artış dönemleri izlenebilir.

Bu grup hastalar, topikal kortikosteroid tedavisine kısmen iyi cevap verirler ve bu tedavi ile, tüm nazal semptomlar % 90 hastada kontrol altında tutulabilir (8).

2. Perennial Allerjik Rinit (PAR)

PAR'in kontrolü, mevsimsel allerjik rinite göre daha zordur. Bu hastaların topikal kortikosteroid ile kontrol altında tutulması gereklidir. Ancak bu arada minimal sistemik yan etkiler de görülebilir. Çünkü bu tedavi uzun süreli bir tedavidir ve sistemik ilaç kullanımından kaçınılsa bile lokal tedavinin HPA

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

aksı üzerindeki yan etkileri söz konusudur.

Topikal tedavi verilen hastalar, sistemik tedavi verilenlere göre biraz daha zor kontrol edilirler. Ancak özellikle atopik grupta (Deri testi pozitif), topikal tedavinin sonuçları daha iyidir.

3. Non-Allerjik (Vazomotor) Rinit

Perennial rinit semptomları olan bir hastada (burun tıkanıklığı, hapşırma, seröz burun akıntısı), deri testlerinin negatif olması ve allerji hikayesi olmaması durumunda, vazomotor rinit olduğu düşünülür. Etiyoloji, çok çeşitlidir (Emosyonel, hiperaktif, hormonal, Kistik fibrozis, siliyer diskinezi gibi).

Bu hastaların bir kısmı, topikal kortikosteroid tedavisine cevap verirler. Nazal yaymada eozinofiller görülürse (Eozinofillerin oranı, aynı hastada bile zaman içinde değişiklik gösterse bile), bu hastanın kortikosteroid tedavisine daha iyi cevap vereceğinin göstergesidir (11). Eozinofili yoksa, steroid tedavisi yine yararlı olabilir. Ancak altta yatan sebep kesin olarak bulunmadıkça, tedavinin ne derece yararlı olabileceğini kestirmek güç olur.

4. Enfektif Rino-Sinüzit

Burun ve paranazal sinüslerin inflamasyonu, respiratuar silli mukozada şişliğe yol açarak, doğal ostiumların hızla blokajına sebep olur. Bunu ileri derecede inflamasyon ve staz sonucunda oluşan sekonder enfeksiyon takip eder. Tedavinin amacı, sonunda doku hasarına yol açacak olan kısır döngüyü bozmaktır. Tedavide:

- Mikrobial flora için, antimikrobial ajanlar,
- İnflamatuvar cevaba bağlı doku hasarını önlemek için, topikal anti-inflamatuvar ajanlar,
- Temizlemeyi arttırmak için, topikal yıkama ve gerekiyorsa cerrahi teknik kullanılır. Bu şekilde, direnç ve ventilasyon sağlanır.

5. Nazal Polipler

Nazal poliplerin, etiyoloji ve patogenezi konusundaki bilgiler sınırlıdır ve muhtemelen henüz bilinmeyen farklı mekanizmalar söz konusudur. Kistik fibrozis, aspirine bağlı olarak

gelişen astma ve atopik astmada, nazal polip oluşmasının patogenezi tamamen farklıdır. Bununla birlikte, nazal poliplerin % 60'ı topikal kortikosteroid tedavisine iyi cevap verirler (Steroidin topikal uygulanmasında, etmoid sinüs mukozasına da ilacın ulaşabilmesi için, uygun pozisyonda kullanılması gereklidir) (2). Betamethasone'a cevabın olup olmadığı tam olarak bilinmemektedir.

6. Granümatöz Durumlar

Burunda granümatöz mukoza şu durumlarda görülebilir:

- Sarkoidoz,
- Wegener granümatozis,
- AIDS'li hastalarda gelişen granülasyon dokusu, kanlı pıhtı ve kurutlar,

Tüm bu durumlarda ayırıcı tanı yapılması gereklidir. Bunun için akciğer filmi, kan testleri ve mukozal biopsilerin büyük önemi vardır. Tedavi altta yatan sebebe yönelik olmalıdır. Ancak sebep ne olursa olsun, granümatöz mukoza topikal kortikosteroid tedavisine genellikle cevap verir. Sarkoidozda olay sadece nazal mukozada sınırlı ise, topikal tedavi ile yeterli kontrol sağlanabileceği için, sistemik steroid dozu azaltılabilir(12).

KULLANILAN İLAÇLAR

1. Betamethasone

Betamethasone'un damla formu mevcuttur. Uygun pozisyonda uygulanırsa, mükemmel şekilde penetre olabilir. Nazal poliplerin tedavisinde kısmen efektif olmakla birlikte, özellikle kronik enfektif semptomları olan hastalarda mukopürülan rinoreyi kontrol eder.

Absorbe edilir ve sistemik etkileri olması beklenebilir. Steroidin total dozu relatif olarak düşüktür. Günde iki kez, her bir burun deliğine 2'şer damla damlatılırsa, günde 8 damla eder ve bu da günlük 1-15 mg prednisolone'a eşdeğerdır [10 ml'lik Betnesol, 10 mg sodyum fosfat içerir, 1 damla Betnesol, 0.028 ml'dir ve 0.75 mg betamethasone, 5 mg prednisolone'a denk gelir]. Bu dozun belirgin olarak yan etkilere yol açması beklenemez; ancak bununla birlikte, betamethasone'un uzun süreli kullanımından

kaçınmak ve bu durumlarda beclomethasone dipropionate'ı tercih etmek yerinde olur.

2. Dexamethasone

Dexamethasone phosphate, aerosol şeklindeki topikal steroidler arasında, ilk tercih edilebilecek ilaçlardan birisidir. İngiltere'de, dexamethasone içeren aerosol sprey ayrıca neomycin ve tromazoline hydrochloride de içerir ve dekonjestan etkisi de vardır. Burunda, antibiyotiklerin topikal kullanımı konusu, kronik mukopürülan rinosinüzitlerde bile, henüz tartışmalıdır (10). Topikal dekonjestanların uzun süreli kullanımı tavsiye edilmez. Dexamethasone absorbe edildiği için sistemik etkileri vardır ve bu nedenle uzun süreli kullanılmaz. Dexamethasone, kronik rinozinüzit semptomlarını kontrol etme açısından yararlı bir ilaçtır.

3. Beclomethasone Dipropionate

Beclomethasone dipropionate (BDP) kullanılan astmatik hastalarda, 400µg/gün şeklindeki dozun antiastmatik etkisi olduğu, oral 5-10 mg prednisolone alımı ile aynı etkiyi gösterdiği ve plazma kortizol düzeyini etkilemediği görülmüştür(3).

BDP'in burunda topikal kullanımı 1973'te gündeme gelmiştir. BDP, her sıkışta ölçülü dozda ilaç veren aerosoller halinde kullanılır ve topikal kullanımda, sistemik etki göstermeyen ilk topikal steroiddir.

4. Flunisolide

Flunisolide, 1976'da bulunmuştur. Preparat şeklinde, poliethylene glycol, propylene glycol ve su içinde çözünmüş halde bulunur. Etkinliği, BDP'a benzerdir. Topikal kullanımda efektiftir ve HPA akışı üzerinde hiç bir yan etkisi yoktur.

5. Budesonide

Budesonide, 1980'de bulunmuştur. BDP ve flunisolide'e benzer etkisi vardır, ancak her ikisinden de daha fazla potent olduğu bulunmuştur (antiinflamatuvar aktivite için yapılan kuantöz vazokonstrüksiyon testinde (4).

6. Fluticasone

Son zamanlarda kullanıma giren bir diğer topikal steroid de fluticasone propionate'dır. Öl-

çülü pompa içeren nazal sprey formunda, nazal mukozaya uygulanır. Bu preparat hakkındaki klinik tecrübeler henüz yeterli olmamakla birlikte, erken sonuçlar güven vericidir.

UYGULAMA

Dozaj

BDP'in, astmayı kontrol etmek için kullanılan günlük dozu 400 µg'dır, ampirik olarak, burunda topikal kullanım için önerilen doz da aynıdır. 400µg/gün'lük dozun, allerjik rinit semptomlarını kontrol etme açısından, 200µg/gün'lük doza göre daha efektif olduğu; ancak 800µg/gün'lük dozun, 400µg/gün'lük dozdan daha efektif olmadığı; dozun 400 µg/gün'den daha yüksek olmasının hiç bir yaran olmadığı bildirilmiştir (6).

Uygulama esnasında, hastaya göre dozun artırılması veya azaltılması gerekebilir. Perennial semptomları olan hastalarda, 50 µg/gün'lük bir doz ile semptomlar kontrol edilebilirken; Hay fever (saman nezlesi) olan hastalarda, yüksek pollen konsantrasyonuna maruz kalınan günlerde, dozu 1200µg/gün'e kadar yükseltmek gerekebilir.

Sıklık

Topikal kullanılan steroidlerin, sodyum kromoglikata (SCG) olan üstünlüğü, günde 2 kez uygulama ile, semptomların genellikle kontrol altına alınabilmesidir (7), Bununla birlikte, SCG'nin efektif olabilmesi için, günde 4-5 kere kullanılması gerekebilir.

Betamethasone damla başlangıçta günde 2 kez uygulanırken, semptomlar kontrol altına alındıktan sonra günde 1 kere kullandır.

Dexamethasone, dekonjestan ile kombine kullanılırsa dozajı azaltmak mümkündür. Başlangıçta her nostrile günde 4 kere 2'şer puff uygulanırken, 2 haftalık bir süreden sonra her nostrile günde 1-2 kere 2'şer puff uygulanır. Uzun süreli kullanımlar açısından bu iyi özelliktir. Ayrıca uzun süreli kullanımlarda BDP veya eş dozda topikal kortikosteroide geçiş de mümkündür.

PREPARAT ŞEKİLLERİ

BDP ve budesonide, su içinde çözünmüş halde kullanılırken, flunisolide ise polyethylene glycol, propylene glycol ve su içinde çözün-

müştür. Bazı hastalar polyethylene ve propylene glycol'un tedavinin erken safhalarında burunda sızlama ve acuna yaptığından şikayet ederler, ancak perennial rinit tedavisinde glycol'un olumlu etkileri olduğu için, bu dezavantaja rağmen ilacı kullanmak gerekir. Polyethylene, propylene glycoler sızlamaya yol açar, ancak etken maddenin su içinde çözündüğü preparatlarda bu etki görülmez.

Dexamethasone (antibiyotik ve dekonjestan ile kombine şekli), aerosol sprey halinde kullanılır. Betamethasone damla, 5-10 ml'lik plastik şişelerde bulunur.

PENETRANS

Plastik sprelerde, ilacın ancak nazal mukozanın küçük bir kısmına dağıldığı (9), mekanik pompa sistemi olan sprelerde ise ilacın burun kavitesi içindeki dağılımının daha iyi olduğu gösterilmiştir. Bunlar deneysel çalışmalardır ve nazal kavite modelleri üzerinde yapılmıştır. Ancak insanda mukosilier aktivite sayesinde, ilaç partiküllerinin nazofarinkse doğru hareket etmesi sağlanmaktadır. Bu mekanizma, aynı zamanda topikal kortikosteroidlerin 60 dakika içinde burundan taşınmasını sağlar.

Burundaki en dar bölgelerden biri de orta meatustur. Maksiller, ethmoid ve frontal sinüsler bu bölgeye direne olurlar ve ethmoidlerin blokajı, sinüs enfeksiyonuna yol açabilecek predispozan faktörlerden biridir. Burun damlaları veya mekanik pompa içeren spreler ile bu bölgeye ulaşmak zordur (Özellikle orta veya inferior konka mukozasında şişlik ve nazal poliplerin varlığında). Bu durumda burun damlasının baş arkaya eğilerek damlatılması yararlı olur. Mygind, radyo-opak burun damlaları kullanarak yaptığı çalışmalarında, kafayı aşağıya ve öne eğerek, damlanın ethmoid bölgeye penetre olarak efektif bir tedavi sağlayabildiğini ve bu iki yöntemin optimum pozisyon olduğunu belirtmiştir. Ancak hastalara bu pozisyonlar tarif edilse bile, damlayı kafalarını arkaya doğru eğdikten sonra damlatmayı tercih ederler ve bu durumda damla, burun tabanından nazofarinkse doğru akar ve yutularak sistemik etkilere yol açabilir.

KOMPLİKASYONLAR

Topikal steroidlerin potansiyel yan etkileri, kanama, enfeksiyon ve atrofidir.

1. Kanama

Topikal steroid tedavisi kullanan hastalarda önemli bir problemdir. Topikal steroid kullanan hastalarda burun muayenesinde, genellikle burnun anterior kısmında hemorajik alanlar mevcuttur, ancak çok nadir olarak posterior kanamalar görülür. Hastaların % 5'i nazal sekresyon içinde kan olduğundan şikayet ederler.

Kanama probleminin steroidlerin spesifik etkisinden ziyade, nazal mukozanın anterior kısmındaki kuruluğa bağlı olduğu düşünülmektedir. Cilt üzerine topikal steroid uygulandığı zaman, steroidlerin fibroblastları suprese etmesi ve kollajen sentezini inhibe etmesi nedeni ile kan damarlarında frajilite görülebilir. Ancak burunda, mukosilier aktivite nedeniyle steroidler konsantrale halde bulunmazlar ve burundan temizlenirler.

Bazı vakalarda, septum deviasyonu varsa (özellikle valv bölgesinde), damla veya spreyi uygulama esnasında kanama olabilir. Bu gibi durumlarda topikal steroid damlalarının kullanılması yararlı olabilir (Betamethasone veya beclomethasone). Bu şekilde başa pozisyon vererek sprey uygulanırken kanamaya yol açılmamış olunur. Gerekiyorsa ve hastanın burun tıkanıklığı şikayeti varsa septal cerrahi yapılabilir. Kanama genelde nadiren oluşur ve tedavinin başlangıcından birkaç gün sonra düzelir. Topikal kremlerin kullanılması faydalı olabilir.

İntranazal kortikosteroid enjeksiyonları, 1952'de öne sürülmüş ve iyi sonuçlar alındığı belirtilmiştir. Bu tedavi ile ilgili olarak yayınlanan en ciddi komplikasyon daimi görme kaybıdır (5). Bu olayda, oftalmik arter ve sfenopalatin arter arasında anastomozlar olduğu düşünülecek olursa, muhtemelen vazokonstriktif veya embolik bir fenomenin söz konusu olması mümkündür.

2. Enfeksiyon

Astma tedavisi için inhale steroid kullananlarda, faringeal kandidiasis sık görülen bir komplikasyondur. Buruna topikal steroid kullanımın-

da, uzun süreli bir tedavide bile fungal enfeksiyon görülmesi çok nadirdir. Burun ve paranasal sinüslerin temizlik mekanizmalarının bu olayda etkisi vardır.

Topikal nazal steroid kullanan hastalarda, üst sorunun yolu enfeksiyonlarına (bakteriyel, viral) yatkınlık olduğu akla gelebilir. Ancak tedavi esnasında üst solunum yolu enfeksiyonu nadir olarak görülür (Tedavi sırasında, özellikle orta meatus-ethmoid kompleks bölgesinde nazal mukosilier temizlik olayının etkisi ile).

3. Atrofi

Uzun süreli topikal steroid kullanımı ciltte atrofi yapabilir, fakat bronş ve burun mukozasında bu durum beklenmez. İlaç kullanımı sırasında nazal mukozada geçici olarak kuruluk gözlenir, fakat bu durum ilacın kesilmesini takiben çok kısa bir sürede düzelir. BDP'yi uzun süredir (15 yıldır) kullanan birçok hasta üzerinde çalışılmış ve irreversibl hasar veya daimi atrofik değişiklikler görülmemiştir.

Mygind'in BDP'yi nazal polip nedeni ile uzun süredir kullanan hastalarda yaptığı çalışmada, tedavi öncesi ve sonrası (tedaviye başladıktan 1 yıl sonra) alınan nazal biopsiler, ışık mikroskobu ve elektron mikroskobunda incelenmiş ve atrofik rinit ile uyumlu bulgu saptanmamıştır.

4. Sistemik Komplikasyonlar

Topikal steroidlerin sistemik yan etkilere yol açması, en çok korkulan konulardan birisidir. BDP ile yapılan çalışmalarda, lokal tedavi sonrası sistemik hiçbir yan etki gözlenmemiştir.

KAYNAKLAR

- 1.Boxer HM.: The topical administration of corticosteroids to nasal and bronchial mucous membranes: Problems and solutions. Proc Inst Med Chicago 1962; 24: 115-9.
2. Chalton R., Mackay I., Gole P.: Double-blind placebo-controlled triad of betamethasone nasal drops for nasal poliposis. Br Med J 1985; 281: 788.
3. Clark TJH.: Effect of beclomethasone dipropionate delivered by aerosol in patients with asthma. Lancet 1972; 1: 1361.
4. Johansson SA., Andersson KE., Brattsand R., Gruvstad E., Hedned T.: Topical and systemic glucocorticoid potencies of budesonide, beclomethasone dipropionate and prednisolone in man. Eur J Respir Dis 1982; 63 (Suppl 122): 74-82.
5. Mabry RL.: Intranasal steroid injection: Indications, results, complications. South Med J 1978; 71: 789.
6. Malm L., Wiht JA.: Intranasal beclomethasone dipropionate in vasomotor rhinitis. Acta Allergol 1976; 31: 227-38.
7. Munch E., Gomez G., Harris C., et al: An open comparison of dosage frequencies of beclomethasone dipropionate in seasonal allergic rhinitis. Clin Allergy 1981, 1: 303-9.
8. Mygind N.: Local effect of intranasal beclomethasone dipropionate aerosol in hay fever. Br Med J 1973; 4: 464-6.
9. Mygind N., Vesterhauge S.: Aerosol distribution in the nose. Rhinology 1978; 16: 79-88.
10. Sykes DA., Wilson R., Chan KL., Mackay IS., Cole PJ.: Relative importance of antibiotic and improved clearance in topical treatment of chronic mucopurulent rhinosinusitis. Lancet 1986; ü: 359.
11. Whelan CFA.: Problems in the examination of nasal smears in allergic rhinitis. J Laryngol Otol 1980; 94: 399-404.
12. Wilson R., Lund V., Sweatman M., Mackay IS, Mitchell D.: Upper respiratory tract involvement in sarcoidosis and its management. Eur Respir J 1988; 1: 269-72.