

Topikal Kortikosteroid Olan Budesonidin Rat Nazal Mukozasına Etkisi (Deneysel Çalışma)

A. Güngör, E. Poyrazoğlu, Ş. Yıldırım, S. Basutcu, H. Candan

The Effect of Budesonide that is the Topical Corticosteroid on the Rat Nasal Mucosa (Experimental Study)

In this study efficacy of frequently used topical corticosteroids in rhinitis of rat nose was investigated. Topical corticosteroid, budesonide was applied twice a day 10 µL into the noses of 10 rats in study group and serum physiologic was applied into noses of 6 rats in control group for 21 days. Histopathologic findings from three different sites, one from anterior site nearby incisor teeth, one from posterior site around hard palate and one from second tracheal ring were correlated. There were no significant differences regarding edema, ciliary loss and intra-epithelial loss. Fibrosis, increase in epithelial thickness at anterior slides, infiltration of inflammatory cells at posterior slides and increase in goblet cells were found significant.

Budesonide was found as a safe topical corticosteroid for nasal mucosa.

Anahtar Sözcükler: Budesonide, corticosteroid, rat, topical.

Özet

Çalışmada rinit tedavisinde sıklıkla kullanılan topikal kortikosteroidlerin mukozal etkinlikleri rat burnunda araştırıldı. Çalışma grubuna alınan 10 ratın burnuna günde iki kez 10 µL dozunda topikal kortikosteroid olarak budesonid, kontrol grubundaki 6 ratın burnuna ise serum fizyolojik 21 gün süreyle uygulandı. Biri önde kesici dişler, biri arkada sert damak seviyesinden ve bir diğeri de ikinci trakeal halka seviyesinden alınan üç ayrı kesitteki histopatolojik bulgular karşılaştırıldı. Ödem, silyer kayıp, int-raepitelyal kayıp açısından anlamlı bir fark gözlenmedi. Fibrozis ile ön kesitlerdeki epitel kalınlığındaki artma ve arka kesitlerdeki inflamatuvar hücre infiltrasyonu, goblet hücre artışı anlamlı bulundu.

Budesonidin nazal mukozada güvenle kullanılabilecek topikal kortikosteroid olduğu tespit edildi.

Key Words: Budesonid, kortikosteroid, rat, topical.

Türk Arch Otolaryngol, 2002; 40(1): 23-27

Türk Otolarengoloji Arşivi, 2002; 40(1): 23-27

Giriş

Rinit ve sinüzit tedavisinde inflamasyonu kontrol altına almak amacıyla yaygın bir şekilde kullanılan topikal kortikosteroidler, IgE'nin hedef hücrelere bağlanmasını azaltır, inflamatuvar hücrelerin nazal mukozaya geçişini engeller, tip-1 anaflaktik reaksiyon oluşumunu inhibe ederler.^{1,2} Mukozadan rahatlıkla emilebilmeleri, yanılma ömürlerinin kı-

Dr. Atıla Güngör, Dr. Ethem Poyrazoğlu, Dr. Hasan Candan
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Kulak Burun Boğaz Kliniği

Dr. Şükrü Yıldırım
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Patoloji Kliniği

Dr. Serhat Basutcu
İskenderun Asker Hastanesi Kulak Burun Boğaz Kliniği

sa olması ve karaciğerde kısa sürede metabolize edilmeleri nedeni ile topikal kortikosteroidlerin sistemik etkileri de çok azdır.²

Çalışmamızda budesonid etken maddeli Rhinocort aqua® (50 µl/doz) nazal spreyin, rat nazal mukozasındaki etkinliği araştırıldı, kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

Gereç ve Yöntem

Çalışma DETAM'dan (Deneysel Tıp Araştırma Merkezi) temin edilen 250-300 gram ağırlığındaki (ortalama 283 gram) 16 adet sağlıklı ve erişkin Wistar tipi erkek albino rat kullanılarak GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Hayvan Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. Çalışma grubu olarak 10 rat, kontrol grubu olarak 6 rat kullanıldı.

Çalışma grubundaki ratların 2 tanesi çalışma sırasında öldüğü için çalışma dışı bırakıldılar. Kalan 8 rata günde iki defa 10 mL dozunda nazal topikal budesonid (Rhinocort aqua® 50 ml/doz) 21 gün boyunca uygulandı. Kontrol grubundaki ratlara ise her gün sadece serum fizyolojik uygulandı.

İşlem sonunda eter ile dekapite edilen ratlardan üç ayrı kesit alındı. Bu kesitlerin birincisi önden kesici dişler seviyesinden, ikincisi arkadan sert damak

seviyesinden, üçüncü kesit 2. trakeal kıkırdak seviyesinden alındı.

Histopatolojik incelemeler GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Patoloji Laboratuvarı'nda yapıldı. Konka eksizyonundan sonra dokular hemen %10'luk tamponlu formalin içine konuldu. Her olgunun ön, arka konka ve trakea kesitleri ayrı bloklar tarzında hazırlandı. 24 saat tespit edildi, rutin alkol, ksilen ve sıvı parafin takibinden sonra 4 mikronluk parafin kesitler hazırlanıp, hematoksil-eosin ile boyandı. Işık mikroskobu altında, her üç lokalizasyon da ayrı ayrı, mukozal ödemin şiddeti, epitel hücrelerinde silia kaybının derecesi, intraepitelyal gland proliferasyon miktarı, goblet hücre miktarı, inflamatuvar hücre infiltrasyonunun şiddeti ve mukoza kalınlığı yönünden değerlendirildi ve skorlandı.

Skorlama semikantitatif olarak, her parametre için herhangi bir değişiklik yoksa "0", hafif derecede değişiklik varsa "1", orta derecede değişiklik varsa "2", belirgin derecede değişiklik varsa "2" puan üzerinden yapıldı. Sonuçlar Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U testi ile istatistiksel olarak test edildi.

Tablo 1. Çalışma grubundaki ratlarda tespit edilen nazal mukozal değişiklikler.

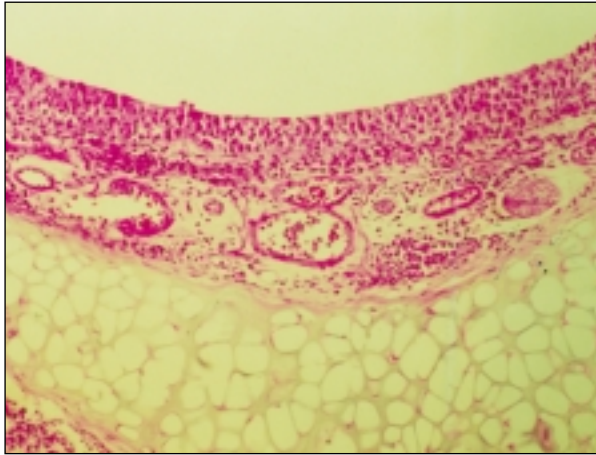
Değişiklik	Ön kesitlerde tespit edilen değişikliğin derecesi					Arka kesitlerde tespit edilen değişikliğin derecesi					Trakeal kesitlerde tespit edilen değişikliğin derecesi				
	0	I	II	III	Top	0	I	II	III	Top	0	I	II	III	Top
Mukozal ödem	6	1	1	-	8	6	2	-	-	8	6	1	1	-	8
Silya kaybı	8	-	-	-	8	7	1	-	-	8	6	2	-	-	8
Intraepitelyal bez artışı	6	1	1	-	8	5	2	1	-	8	7	1	-	-	8
Goblet hücre artışı	4	5	1	-	8	3	5	-	-	8	5	2	1	-	8
İnflamatuvar hücre infiltrasyonu	-	6	1	2	8	-	1	2	5	8	1	6	-	1	8
Epitelyal kalınlık artma	2	3	-	-	8	6	2	-	-	8	8	-	-	-	8
Fibrozis	5	-	-	-	8	8	-	-	-	8	8	-	-	-	8

Tablo 2. Kontrol grubundaki ratlarda tespit edilen nazal mukozal değişiklikler.

Değişiklik	Ön kesitlerde tespit edilen değişikliğin derecesi					Arka kesitlerde tespit edilen değişikliğin derecesi					Trakeal kesitlerde tespit edilen değişikliğin derecesi				
	0	I	II	III	Top	0	I	II	III	Top	0	I	II	III	Top
Mukozal ödem	2	4	-	-	6	5	1	-	-	6	6	-	-	-	6
Silya kaybı	6	-	-	-	6	4	2	-	-	6	5	1	-	-	6
Intraepitelyal bez artışı	4	2	-	-	6	5	1	-	-	6	6	-	-	-	6
Inflamatuar hücre infiltrasyonu	-	2	-	-	6	-	2	4	-	6	6	-	-	-	6

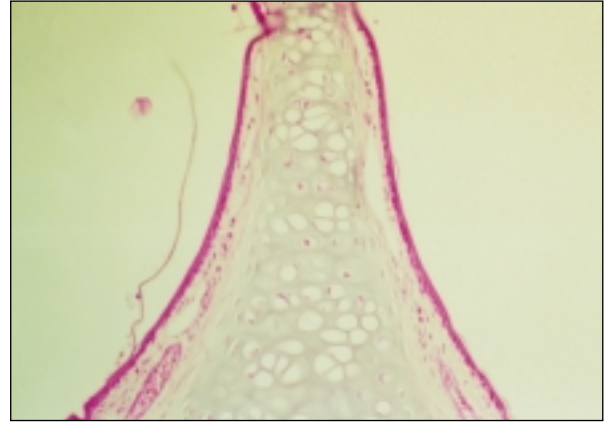
Bulgular

Çalışma ve kontrol grubu ratlarda elde edilen bulgular tablolarda gösterildi (Tablo 1 ve 2; Resim 1 ve 2). Kontrol grubu ratların hiçbirinde goblet hücre artışı, fibrozis ve mukozal kalınlıkta artış tespit edilmedi.



Resim 1. Çalışma grubundaki bir ratın nazal kesitinde tespit edilen şiddetli inflamasyon (H/E x200).

Sonuçlar kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Ödem, silyer kayıp, intraepitelyal kayıp arasında anlamlılık yoktu ($p < 0.05$). Fibrozis, ön kesitlerdeki mukozal kalınlıktaki artış ile arka kesitlerdeki inflamatuvar hücre infiltrasyonu, goblet hücre artışı ve silyer kayıp anlamlı idi ($p > 0.05$).



Resim 2. Çalışma grubundaki bir ratın ön kesitinde tespit edilen fibrozis (H/E x200).

Tartışma

Mygind ve ark. (1978), nazal polipozisi olan 33 hastanın 21'ine 9 ay, 12'sine 12 ay süreyle 400 µg/gün dozunda beklametazon dipropionat (BDP) uygulamışlar, istatistiksel olarak anlamlı doku ödemi ve goblet hücre sayısında bir azalma tespit etmişlerdir.³

Lindqvist ve ark. (1986), perennial riniti olan 104 hastaya günde 400 µg budesonid uygulamış, 12 ay sonunda atrofi, kandida gelişimi ve krutlanma açısından değerlendirmişler, alt konkadan aldıkları mukoza biyopsilerinde goblet hücreleri sayısında, inflamasyon miktarında, bazal membran kalınlığında anlamlı bir değişiklik ve epitelyal metaplazi tes-

pit etmemişler, sadece lenfosit sayısında hafif derecede anlamlı bir artış gözlemişlerdir.⁴

Bende ve ark. (1992), 11 hastaya 36 ay budesonid (BU) ve/veya beklametazon dipropionat kullanmış, 10 hastaya hiçbir ilaç kullanmamışlar, Kiselbach bölgesinden aldıkları biyopsilerde inflamasyon, bazal membran kalınlığı, fibrozis ve yassı epitel metaplazisini karşılaştırmışlar, çalışma ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark elde edememişlerdir.⁵ Çalışmamızda rat mukoza kesitlerinde 8 deneyin 3'ünün ön kesitlerinde fibrozis gözledik. Kontrol grubunda fibrozis yoktu. Fark anlamlı idi ($p<0.05$).

Steinsvag ve ark. (1996), çalışma grubuna beklametazon dipropionat (BDP), flutikazon dipropionat (FDP), flinosolid (FL), BU, kontrol grubuna ise fosfat tamponlu serum fizyolojik kullanmışlar, benzalkonyum klorür içeren preparatların uygulandığı doku yüzeylerindeki silya yapısının 10 gün sonra tamamen ortadan kalktığını tespit etmişlerdir. Silya ve bazal cisimcikler nadiren gözlenmekte, stromada hücre ve nükleer membranlarda yer yer kırılma ve ayrılmalar mevcuttu. Morfolojik değişikliklerin olası sebebi koruyucu olarak kullanılan benzalkonyum klorür (BZC) olarak öne sürülmüştür. In vivo çalışmalardan mukosilyer transport mekanizması ve verilen preparatın burun iç membranlarına dağılarak dilüe olması gibi burnun koruyucu mekanizmaları sayesinde bu toksik etki daha da azalmaktadır.⁶

Berg ve ark. (1997), intranasal olarak 21 gün süre ile burun kavitesinin bir tarafına su bazlı BU, diğer tarafına %0.9'luk serum fizyolojik uygulamışlar, mukozada herhangi bir anlamlı histolojik değişikliğe rastlamamışlar, lateral nazal duvarı ve septumu kaplayan çok katlı epitel normal kalınlıkta bulmuşlar, hücrelerin apikal yüzeylerinin silya ile kaplı olduğu, silya dokusunun sık sık goblet hücre ağzları ile kesintiye uğradığını tespit etmişlerdir.⁷

Hoffman ve ark. (1998), silyer aktiviteyi değerlendirmek için iki topikal steroid (budesonid ve flutikazon propionat) ile iki topikal antihistaminici (azelastin ve levokabastin) insan mukozasında orta konka üzerinde karşılaştırmışlardır. BZC içeren flutikazon propionat, azelastin, levokabastinli burun spreylelerinin konsantrasyonuna bağlı olarak silyer

vuru frekansını azalttığı, hatta geri dönüşümsüz olarak silyer fonksiyonu ortadan kaldırdığı gösterilmiştir. BZC içermeyen budesonid, 20 dakika sonra düzelen silyer vuru fonksiyonunda geri dönüşümlü bir azalmaya sebep olmuştur.⁸

Pipkorn ve ark. (1998), intranasal budesonid kullanan 42 perenial veya vazomotor rinit olgusunu 5.5 yıl boyunca takip etmişler, plazma bazal kortikosteroid seviyesinde değişiklik olmamış, preparatın sistemik etkiye sahip olmadığı ifade edilmiştir. Biyopsi örneklerinde tespit edilen plazma hücrelerinin sayısındaki ve enflamasyon belirtilerindeki azalmanın istatistiksel anlam taşımadığı gösterilmiştir.⁹

Çalışmamızda su bazlı budesonid etken maddeli sistemik etkisi düşük bir preparat olan Rhinocort sprey 30 gün süreyle kullanılıp 3 ayı lokalizasyonda değerlendirildi. Steinsvag (1996),⁶ Berg (1997)⁷ ve Hoffmann'ın (1998)⁸ çalışmaları ile uyumlu olarak silyer hücre kaybına ve morfolojik değişikliğe rastlanmadı. Lindqvist (1986)⁴ ve Pipkorn'un (1998)⁹ çalışmaları ile uyumlu olarak intraepitelyal gland oluşumu ve goblet hücre sayısındaki artış bakımından belirgin bir farklılık gözlenmedi. Bende ve ark.'nın (1992)⁵ yaptıkları uzun süreli çalışma ile uyumlu olarak ön kesitlerinde istatistiksel olarak anlamlı fibrozise rastlanmadı ($p<0.05$).

Sonuç olarak budesonidin nazal mukozada harabiyete, atrofiye veya anlamlı herhangi bir değişikliğe yol açmadığı, silyer kayba neden olmadığı, mukozanın normal yapısını bozmadığı, rinitlerde rahatlıkla kullanılabilceği tespit edildi.

Kaynaklar

1. Bende M, Lindqvist N, Pipkorn U. Effect of a topical glucocorticoid, budesonide, on nasal mucosal blood flow as measured with ¹³³Xe wash-out technique. *Allergy* 1983; 38(7): 461-4.
2. Mygind N. Glucocorticosteroids and rhinitis. *Allergy* 1993; 48(7): 476-90.
3. Mygind N, Sorensen H, Pedersen CB. The nasal mucosa during long-term treatment with beclamethasone dipropionate aerosol. A light- and scanning electron microscopic study of nasal polyps. *Acta Otolaryngol* 1978; 85(5-6): 437-43.
4. Lindqvist N, Balle VH, Karma P ve ark. Long-term safety and efficacy of budesonide nasal aerosol in perennial rhinitis. A 12-month multicentre study. *Allergy* 1986; 41(3): 179-86.
5. Bende M, Mark J. Long-term effects of topical corticosteroids in the nose. *J Laryngol Otol* 1992; 106(9): 810-12.

6. **Steinsvag SK, Bjerknes R, Berg OH.** Effects of topical nasal steroids on human respiratory mucosa and human granulocytes in vitro. *Acta Otolaryngol* 1996; 116(6): 868-75.
7. **Berg OH, Lie K, Steinsvag SK.** The effects of topical nasal steroids on rat respiratory mucosa in vivo, with special reference to benzalkonium chloride. *Allergy* 1997; 52(6): 627-32.
8. **Hoffman T, Wolf G, Koidl B.** Effect of topical corticosteroids and topical antihistaminics on the ciliated epithelium of human nasal mucosa in vitro. *HNO* 1998; 46(2): 146-51.
9. **Naclerio RM, Creticos R, Norman PS ve ark.** Intranasal steroids suppress the seasonal rise in antigen spesific IgE. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87(1 Pt 2): 221.

İletişim Adresi: Dr. Atila Güngör
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi
Kulak Burun Boğaz Kliniği
Üsküdar 81327 İSTANBUL
Tel: (0216) 346 26 00
Faks: (0216) 348 78 80
e-posta: atilagungor@ixir.com